



**SEGURIDAD Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO  
antiTNF PARA LA ENFERMEDAD DE CROHN EN  
NUESTRO MEDIO**

**Tesis Doctoral presentada por  
ISABEL BLÁZQUEZ GÓMEZ**

**Dirigida por  
MARIA ISABEL VERA MENDOZA**

**2017**

A mi familia y amigos porque sin ellos no sería quien soy.

Como todo logro que se alcanza en la vida, este trabajo no es fruto del esfuerzo individual, sino de la suma del esfuerzo de muchas personas, a las que no puedo dejar de agradecer el resultado final.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi directora, M Isabel Vera Mendoza, por su generosidad humana y profesional sin la que este trabajo no habría salido adelante.

A mi familia y amigos por su apoyo incondicional y por no dejar nunca de creer en mí.

Y a todos los que han formado y forman parte de mi aprendizaje, sin ellos no habría llegado hasta aquí.

<b>ÍNDICE</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	7
<b>INTRODUCCIÓN</b>	10
Breve historia de la enfermedad inflamatoria intestinal	13
1. Epidemiología	15
2. Etiopatogenia	17
2.1. Factores genéticos	17
2.2. Factores inmunológicos	19
2.3. Factores ambientales	21
2.3.1. El tabaco	21
2.3.2. La apendicetomía	22
2.3.3. El empleo de fármacos	23
2.3.4. Uso de antibióticos en la infancia	24
2.3.5. Agentes infecciosos	24
2.3.6. La dieta	25
2.4. La microbiota intestinal	26
3. Historia natural	27
3.1. Clínica y Criterios diagnósticos	27
3.1.1. Clasificación	27
3.1.2. Clínica	29
3.1.3. Diagnóstico	35
4. Tratamiento	38
4.1. Evaluación de la respuesta terapéutica	40
4.2. Tratamientos actuales para la enfermedad de Crohn	42
4.2.1. Corticoides	42

4.2.1.1. Mecanismo de acción	43
4.2.1.2. Uso clínico	43
4.2.1.3. Efectos adversos	45
4.2.2. Tiopurínicos	46
4.2.2.1. Mecanismo de acción	46
4.2.2.2. Uso clínico	47
4.2.2.3. Efectos adversos	47
4.2.3. Metotrexato	49
4.2.3.1. Uso clínico	49
4.2.3.2. Efectos adversos	50
4.2.4. Cirugía	51
4.2.5. Biológicos	53
4.2.5.1. Fármacos antiTNF	53
4.2.5.2 Mecanismo de acción	53
4.2.5.3. Uso clínico	54
4.2.5.4. Factores predictores de respuesta	60
4.2.5.5. Seguridad	69
4.2.6. Nuevas terapias biológicas	74
4.2.6.1. Vedolizumab	74
<b>ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN</b>	<b>76</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>81</b>

<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	83
1. Selección de los pacientes de estudio	84
1.1. Criterios de inclusión	84
1.2. Criterios de exclusión	84
2. Recopilación de datos	84
3. Definición de variables	85
4. Análisis estadístico	90
 <b>RESULTADOS</b>	 91
1. Características demográficas	92
2. Evolución de la enfermedad previa al inicio de tratamiento antiTNF	94
2.1. Tratamientos inmunosupresores	94
2.2. Cirugías previas a tratamiento antiTNF	96
3. Tratamiento antiTNF	99
3.1. Indicación del tratamiento antiTNF	99
3.1.1. Indicación del primer tratamiento antiTNF	100
3.1.2. Indicación del segundo tratamiento antiTNF	102
3.2. Reacciones adversas	105
3.2.1. Reacciones infusionales	105
3.2.2. Reacciones adversas	107
3.3. Infecciones	109
3.4. Enfermedad tumoral	112
3.5. Evaluación de la respuesta	113

3.5.1. Evaluación de la respuesta al primer tratamiento	115
3.5.2. Evaluación de la respuesta al segundo tratamiento	126
3.6. Intensificaciones	137
3.7. Cirugías	139
3.7.1. Cirugías con el primer antiTNF	139
3.7.2. Cirugías con el segundo antiTNF	145
3.8. Tiempo de tratamiento	148
3.8.1. Primer tratamiento	148
3.8.2. Segundo tratamiento	149
<b>DISCUSIÓN</b>	150
<b>CONCLUSIONES</b>	162
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	165
<b>APÉNDICE</b>	198

## ABREVIATURAS

A1	Menor o igual a 16 años
A2	17-40 años
A3	Mayor de 40 años
ACO	Anticonceptivos orales
ADA	Adalimumab
AINES	Antiinflamatorios no esteroides
AR	Artritis reumatoide
AZA	Azatioprina
B1	<i>Comportamiento</i> Inflamatorio
B2	<i>Comportamiento</i> Estenosante
B3	<i>Comportamiento</i> Penetrante/ Fistulizante (Incluye la masa abdominal)
CARD15	Caspase recruitment domain family member 15
CCR	Cáncer colorrectal
CDAI	Disease Activity Index
CE	Cápsula endoscópica
CEP	Colangitis esclerosante primaria
CI	Colitis Indeterminada
CM	Curación mucosa
CU	Colitis ulcerosa
CyA	Ciclosporina
EBA	Exploraciones bajo anestesia
EC	Enfermedad de Crohn (EC)
ECCO	European Crohn's and Colitis Organization
EF	Enfermedad fistulosa
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
EL	Enfermedad luminal
EN	Eritema nodoso
ENEIDA	Base de datos del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa
EP	Enfermedad perianal



FDA	Food and drug administration
FID	Fosa iliaca derecha
FK	Tacrolimus
FR	fracaso al tratamiento previo
HBI	Harvey-Bradshaw Index
HLA	Antígenos leucocitarios humanos
IBDQ	Inflammatory bowel disease questionnaire
IFX	Infliximab
IL	Interleuquina
INF $\alpha/\beta$	Interferón $\alpha/\beta$
INT	Intolerancia
IS	Inmunosupresores convencionales
L1	Íleon distal
L2	Colónica
L3	Ileocolónica
L4	Tracto digestivo superior. Se añade a cualquiera de las anteriores si se combina con ellas
LES	Lupus eritematoso sistémico
MAP	Mycobacterium avium paratuberculosis
MDR1	Multi drug resistance gene
ME	Manifestaciones extra intestinales
MMF	Mofetil micofenolato
MP	Mercaptopurina
MRI	Enterorresonancia
MTX	Metotrexato
NFKB	Factor nuclear kappa beta
NNT	Número necesario a tratar
OR	Ods ratio
ORL	Otorrinolaringológico
p	Presencia de enfermedad perianal asociada
PA	Pancreatitis aguda
PG	Pioderma gangrenoso

PPARG	Peroxisome proliferative-activated receptor $\gamma$
RAM	Reacción adversa
RI	Reacción infusional
RQ	Recurrencia postquirúrgica
RR	Riesgo relativo
TBC	Tuberculosis.
TGF $\beta$	Factor de crecimiento transformante $\beta$
TLR	Receptores toll-like
TNF	Factor de necrosis tumoral
TPMT	Tiopurina S metiltransferasa
VEB	Virus de Epstein Bar
VPH	Virus del papiloma humano
VVZ	Virus varicela zóster

## **INTRODUCCIÓN**

En este trabajo hablaremos fundamentalmente de la Enfermedad de Crohn (EC), para lo que nos detendremos en su definición, etiología, epidemiología y diagnóstico.

La enfermedad de Crohn es, junto con la colitis ulcerosa (CU), una de las entidades englobadas bajo el término de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. En algunos casos se incluye también en este nombre la Colitis Indeterminada (1) que, si bien es cierto que constituye un pequeño porcentaje de las EII, con la evolución de la enfermedad, muchas veces podrá ser clasificada como una de las dos entidades mayores (2).

Todas estas entidades presentan en común tratarse de trastornos crónicos y de curso en brotes, existiendo sin embargo diferencias en el comportamiento y la fisiopatología. Si bien es cierto que la fisiopatología de ninguno de estos trastornos es del todo conocida, en la actualidad tenemos la certeza de que se trata de trastornos de estirpe autoinmune, en los que la susceptibilidad genética y la interacción de diferentes factores ambientales juegan un papel clave.

El desconocimiento del mecanismo fisiopatológico exacto provoca que en la actualidad no se disponga de ningún tratamiento causal para estas entidades enfocándose hasta la fecha, los esfuerzos terapéuticos en el control de los síntomas el máximo tiempo posible. El avance en los tratamientos en los últimos años con el empleo de moléculas biológicas, supuso un punto de inflexión en el manejo de estos pacientes, pretendiéndose en la actualidad no sólo el control clínico, sino también endoscópico e histológico. Se ha demostrado que aquellos pacientes que son capaces de alcanzar la curación mucosa presentan una mejor evolución a largo plazo, disminuyendo la carga de tratamiento, el número de recaídas, hospitalizaciones y de intervenciones quirúrgicas a lo largo de la evolución (3).

Este abordaje más pretencioso de la enfermedad conlleva la necesidad de someter al paciente a una mayor carga inmunosupresora por largos periodos de

tiempo, que, a menudo, son indeterminados. Por lo que en la actualidad existe una preocupación creciente por los efectos deletéreos que el tratamiento inmunosupresor pudiera condicionar a largo plazo, así como de la necesidad de combinar varias líneas terapéuticas para prolongar la supervivencia de los tratamientos.

En este trabajo pretendemos mostrar, a través de 14 años de experiencia en nuestro centro, la seguridad, factores que influyen en la supervivencia y las tasas de respuesta del tratamiento con fármacos biológicos (antiTNF).

## **BREVE HISTORIA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal, ha tardado en ser reconocida como la entidad nosológica independiente que es hoy en día, tal vez por la inespecificidad de sus síntomas, o por la gran similitud que muestran con otras patologías, quedando bajo el epígrafe de “disenterías” durante varios años.

La primera de las dos entidades en ser reconocida como una enfermedad independiente fue la CU. Tal vez lo llamativo de sus síntomas (rectorragia) y el desarrollo temprano del rectosigmoidoscopia rígido, favorecieron su reconocimiento más temprano. No fue hasta principios del siglo XX cuando el cirujano polaco Antoni Leśniowski describió la enfermedad, siendo finalmente publicada y separada de la tuberculosis en 1932 por Burrill Bernard Crohn, del que tomaría el nombre (4). Pese al reconocimiento como entidades nosológicas independientes de ambas enfermedades, la gran similitud clínica que comparten, así como la respuesta a tratamientos comunes, ha hecho que se las englobe bajo el término Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Desde su descripción a principios del siglo XX, cuando se consideraba una enfermedad mortal, hasta la actualidad, el conocimiento de ambas entidades ha aumentado de forma drástica, sin duda debido al aumento de la incidencia de ambas patologías en el norte de Europa en la década de los 50 (5, 6).

Otro hecho decisivo en el avance del conocimiento de ambas entidades fue el descubrimiento de fármacos capaces de controlar la enfermedad, haciendo de esta dolencia mortal hace un siglo, una enfermedad crónica en la actualidad; si bien es cierto, que a día de hoy, no disponemos de tratamientos curativos para ninguna de las dos entidades.

En estos años el afán de conocimiento del mecanismo último por el que se produce la EII ha llevado a relacionarla con múltiples factores, destacando entre ellos los factores genéticos (7) (8), inmunológicos (9, 10), infecciosos (11-13) y la

disbiosis en la micro flora intestinal (14); habiendo contribuido todo ello a la mejora en el conocimiento y manejo de la EII

Si bien es cierto que el conocimiento y el manejo que se hace en la actualidad de ambas entidades dista mucho del rudimentario tratamiento que tenía a principios del siglo XX, no es menos cierto que el mecanismo último que desencadena esta enfermedad y, por tanto, el tratamiento que permita no sólo su control, sino su curación, son aún un enigma.

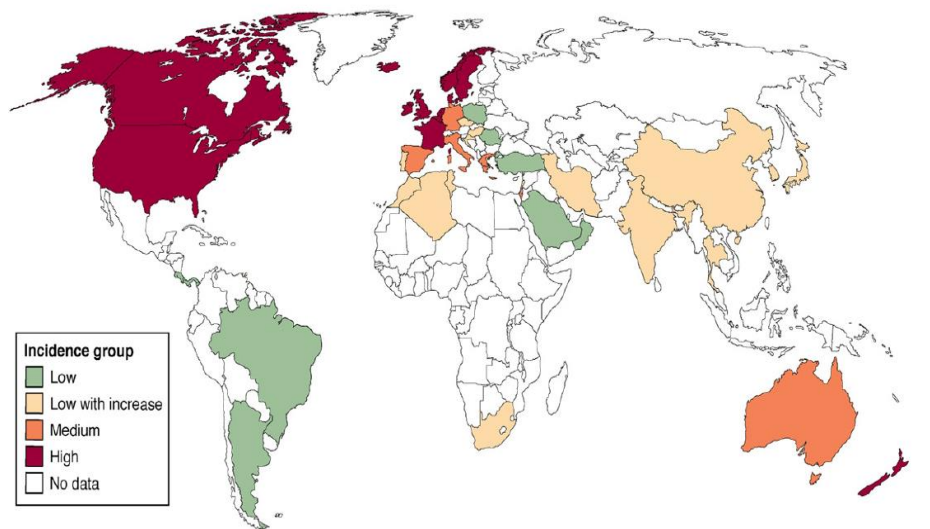
## **1. EPIDEMIOLOGÍA**

La EII, presenta en general, por tratarse de un trastorno de base autoinmune, una mayor incidencia en el género femenino. La enfermedad de Crohn, se presenta con mayor frecuencia en mujeres adolescentes o al inicio de la edad adulta, lo que sugiere que las hormonas pueden jugar un papel importante en el desarrollo de la misma; así, la edad media en USA del diagnóstico de la EC es de 29,5 años (15), siendo la de la colitis ulcerosa 5-10 años mayor (16). Sin embargo el diagnóstico de esta entidad no es exclusivo de las primeras décadas de la vida, pudiendo debutar a lo largo de toda la vida. Clásicamente se ha pensado que presenta un segundo pico de incidencia en la séptima década de la vida, sin embargo estudios epidemiológicos recientes no lo han constatado de forma uniforme (17).

La enfermedad de Crohn, se ha considerado una enfermedad de clases socioeconómicas altas en sociedades desarrolladas, siendo zonas clásicas de alta endemia el norte de América y el norte de Europa. Esta diferencia en la incidencia y prevalencia de la enfermedad entre las regiones del norte y del sur, se ha conocido clásicamente como gradiente “norte-sur”. Sin embargo desde mediados de la década de los 80, la incidencia de la EC en estas sociedades se ha estabilizado, permaneciendo en torno a 10-15 casos/100.000 habitantes/año (18), encontrándose en aumento en los países y regiones del sur, de modo que las diferencias epidemiológicas entre ambas son cada vez más pequeñas (5, 19, 20).

Estas diferencias clásicas parecen deberse a la combinación de una baja tasa de diagnóstico en las regiones con menos recursos económicos, a un desigual diseño de los estudios con la existencia de factores ambientales y susceptibilidad genética. Por lo que ahora, más que de un gradiente “norte-sur”, hablamos más bien de un gradiente “este-oeste” en relación con la escasez de recursos y la dificultad para acceder a los mismo en esas áreas geográficas.





Si nos centramos en las cifras de incidencia y prevalencia de nuestro país, también encontramos diferencias geográficas norte-sur, si bien debemos señalar en este punto, que los estudios de los que disponemos a nivel nacional, son previos a la década de los 80 y no son poblacionales, por lo que estas diferencias deben mirarse con cautela en la actualidad. Los datos con los que contamos en la actualidad arrojan una incidencia para la enfermedad de Crohn de un 5,5-6,8 casos/100.000 habitantes año y de una prevalencia de 116,47 habitantes/año (6, 21).

## **2. ETIOPATOGENIA**

Aunque las causas, factores iniciadores y perpetuadores de la inflamación, así como los defectos exactos en la inmunorregulación de la EII no son aún del todo conocidos, es comúnmente aceptado el hecho de que es la suma de la combinación de factores genéticos, inmunológicos y ambientales la que condiciona la existencia de esta enfermedad. La cronicidad de esta entidad viene dada por la continua exposición luminal a componentes tóxicos (la mayoría de las veces de origen bacteriano) y la determinación genética en el huésped susceptible. La inflamación inespecífica del intestino podría ser inducida por una gran variedad de bacterias entéricas o toxinas ingeridas. Lo que resultaría en un aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal que provocaría la incapacidad para eliminar los productos tóxicos generados por las bacterias endoluminales, produciéndose daño tisular a ese nivel. En individuos genéticamente susceptibles, la respuesta inmune ante este fenómeno no es la adecuada, produciéndose en estos sujetos un aumento de los mediadores de la inflamación, que conduce a una respuesta inflamatoria desmedida que lleva a la destrucción del tejido, inflamación crónica y fibrosis.

Podemos dividir los factores determinados como de riesgo o de aumento de susceptibilidad para esta enfermedad en las siguientes categorías:

### **2.1. FACTORES GENÉTICOS**

Numerosos estudios han demostrado la agregación familiar de casos de Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa, sugiriendo que los pacientes comparten una base genética. En los últimos años han sido múltiples los estudios llevados a cabo con el objetivo de determinar la frecuencia en miembros de una misma familia de Enfermedad de Crohn; habiéndose identificado un 10% de casos en los miembros de una misma familia y un riesgo incrementado en hasta 10 veces en los familiares de primer grado de un sujeto enfermo (22). Es más, se ha identificado que entre los familiares afectados existe también concordancia en la severidad y presentación de la enfermedad (23, 24).

La existencia de alteraciones en algunas características del sistema inmune como el HLA (antígeno leucocitario humano), la IL-1ra, el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), las moléculas de adhesión, el sistema del complemento han sido asociadas al desarrollo de la EC y CU. Se ha descrito además susceptibilidad genética en sujetos con alteraciones en los cromosomas 3, 7, 12 y 16. Este dato sugiere que la EC y CU son entidades íntimamente relacionadas pero responden a distintos desórdenes poligenéticos (25, 26).

Hasta la fecha cuatro genes se han asociado con la EC y uno con la CU:

- El CARD15 (caspaserecruitmentdomainfamilymember 15) fue el primer gen asociado con la EC. Existen tres mutaciones distintas para este gen que se asocian con la existencia de EC, estando al menos una de ellas presente en el 25-35% de los pacientes con EC de procedencia europea (no habiéndose determinado la existencia de éste en los pacientes de raza afroamericana o asiática) (27). Poseer una de las mutaciones confiere un riesgo aumentado en dos o tres veces de presentar enfermedad de localización ileal; si se poseen dos mutaciones, el riesgo aumenta hasta 20-40 veces más. Además los pacientes con esta variante tienen mayor tendencia a presentar un patrón estenosante de la enfermedad (28, 29).

Las mutaciones en este gen condicionan un aumento en la población bacteriana endoluminal, con dificultad para aclarar algunas infecciones bacterianas como la *Salmonella* y la *Lysteria* debido a un descenso en la producción de  $\alpha$ -defensinas y a una activación excesiva del factor nuclear kappa beta (NFKB) encargado de la regulación de la apoptosis en el lugar de inflamación.

- SLC22A4 y SLC22A5: La implicación de estos transportadores con la EC es discutida por algunos autores (30) Las mutaciones en estos genes afectan a la transcripción y función de los transportadores de carnitina.

- DLG5: ha sido asociado con la presencia de EC y CU. Se encarga de codificar una proteína que ayuda al mantenimiento de la integridad del epitelio en la mucosa intestinal. La asociación del 113ADLG5 con la EC ha sido confirmada.
- MDR1 (multi drug resistance gene): las variantes en este gen han sido asociadas con la presencia de EC y CU. Este gen codifica para la proteína p-glicoproteína 170 un transportador que codifica el paso de fármacos a través de la membrana. Es particularmente interesante en la etiología de la enfermedad de Crohn, dado que se asocia con fenotipos refractarios de EII (31).
- PPAR $\gamma$  (peroxisomeproliferative-activated receptor $\gamma$ ): en modelos animales se ha observado su relación con el desarrollo de ileítis crónica.

## 2.2. FACTORES INMUNOLÓGICOS

En condiciones de ausencia de enfermedad en la mucosa intestinal podemos encontrar un equilibrio dinámico inmunológico, resultante en un estado de “inflamación controlada”, existiendo una capacidad contenida de reacción frente a antígenos de la flora comensal y de la dieta y conservándose la capacidad para responder ante los antígenos patógenos. Cuando se producen alteraciones en la capacidad de reconocimiento de antígenos dicho equilibrio se rompe, resultando en un “proceso inflamatorio incontrolado o patológico”. En el huésped sano, este equilibrio o “tolerancia inmunológica”, está mediado por los linfocitos T, linfocitos B, linfocitos T Natural killer y las células dendríticas que producen factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), interleuquina 10 (IL-10), interferón  $\alpha/\beta$  (INF $\alpha/\beta$ ) y prostaglandina J2.

En la EII existe una pérdida de tolerancia a las bacterias entéricas por parte del sistema inmune intestinal, que se considera que podría ser uno de los factores claves en el desarrollo de la enfermedad. En la EC, concretamente, existe una fuerte evidencia de la participación de los linfocitos T CD4h tipo 1(Th1) en el mecanismo

de la enfermedad (32, 33) . Las alteraciones observadas en los linfocitos T incluyen una disminución de la apoptosis, un aumento en la proliferación celular y un aumento en el reclutamiento de las células inmunológicas a nivel de la mucosa intestinal. El mecanismo inmunológico clásico propuesto para la EC se basa en la presentación de antígenos presentes en la luz intestinal, ya sea de la flora comensal o de otro tipo, a los linfocitos Th1 y probablemente Th17, produciéndose su activación y la liberación de citoquinas proinflamatorias que desencadenan la activación de los linfocitos T CD8+ y CD4+. Entre las citoquinas que se encuentran incrementadas en la EC destaca el TNF $\alpha$ , que desempeña un papel central en la cascada inflamatoria, estimulando a su vez la producción de otras citoquinas (IL-6 e IL-1B), la expresión de moléculas de adhesión o inducción de la secreción de INF $\gamma$ . En la EII la presencia de dichas citoquinas proinflamatorias trae como consecuencia que células epiteliales normalmente no presentadoras de antígenos se conviertan en ello, provocando dicha presentación antigénica anómala, la activación de los linfocitos T.

Por otro lado existe alteración en la regulación de la inmunidad innata en los individuos con EII, habiéndose observado alteración de la permeabilidad de la barrera intestinal, que provoca una estimulación continua de la barrera intestinal, lo que genera un proceso inflamatorio crónico. Además en los pacientes con EC existe una sobreexpresión de algunos subtipos de receptores toll-like (TLR's) e infra expresión de otros, ambos encargados del reconocimiento de secuencias moleculares de distintos microorganismos, contribuyendo así al mantenimiento de la barrera epitelial y a la inmunotolerancia a dicho nivel; su disbalance determina una respuesta anormal frente a las bacterias patógenas, que impide su eliminación y facilita el estado de inflamación crónica.

## **2.3. FACTORES AMBIENTALES**

Son múltiples los factores ambientales que se han visto ligados con el desarrollo de la EII (17). Estos factores son el tabaco, la apendicetomía en la infancia, el uso de antibióticos en los primeros años de vida, el consumo de antiinflamatorios no esteroides (AINES) y anticonceptivos orales (ACO) distintos agentes infecciosos y la dieta.

### **2.3.1. El tabaco**

Es posiblemente el factor ambiental con mayor evidencia causal, constituyendo un factor de riesgo para el desarrollo de EC y un factor protector frente al desarrollo de CU, siendo la odds ratio menor de uno para el desarrollo de CU (34). El mecanismo por el que el tabaco constituye un factor protector no está claro, existen teorías que apuntan a que la nicotina tendría efectos en la circulación que nutre la mucosa rectal, sobre la propia mucosa del colon y estimularía la secreción de citoquinas (35) (36). Sin embargo el hecho de que es también un factor protector frente al desarrollo de colangitis esclerosante primaria, hace pensar que debe presentar efectos más allá de la mucosa del colon.

Los efectos del tabaco no se limitan a evitar el desarrollo de la enfermedad, sino que además entre aquellos pacientes con CU y tabaquismo activo, se ha observado un 50% menos de hospitalizaciones por la enfermedad y una menor tasa de colectomías (37).

En el caso de la EC, el tabaco se ha mostrado como factor de riesgo confirmado en diversos estudios (38-40), sugiriendo un reciente meta análisis que los fumadores presentan un riesgo aumentado por dos de desarrollar EC (34), frente a los no fumadores. Sin embargo este riesgo aumentado no es aplicable a todos los grupos étnicos, muchos estudios en población israelí han intentado verificar esta asociación sin haberlo conseguido (41, 42). Al igual que sucede con la CU el tabaco en la EC no sólo se asocia con un mayor riesgo de padecer la enfermedad, sino

también con una mayor probabilidad de presentar fenotipo fistulizante de la misma y localización ileal exclusiva. Además se ha visto que entre aquellos pacientes que cesan el hábito tabáquico, hay menos brotes de la enfermedad con la consiguiente menor demanda de tratamiento esteroideo y terapias inmunosupresoras (43).

El consumo pasivo de tabaco no se ha mostrado claramente asociado con un mayor riesgo de padecer EC.

### **2.3.2. La apendicectomía**

De igual modo que hemos expuesto con el hábito tabáquico, la apendicectomía presenta relaciones contrarias con la CU y la EC. En el caso de la CU, la apendicectomía es un factor protector. Dicha asociación fue comprobada por primera vez en el estudio de Gilat T publicado en 1987 en población pediátrica con EII (44) y confirmado con posterioridad en múltiples estudios. (45) (46) (47) . La apendicetomía no sólo influye en la incidencia de la enfermedad, sino también en el curso posterior de la misma.

En el caso de la EC la apendicectomía se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad, si bien es cierto que muchos de los estudios que apoyan esta asociación inversa no han mostrado diferencias estadísticamente significativas. Además los pacientes diagnosticados de EC tras una cirugía por perforación apendicular muestran una enfermedad más agresiva que el resto de pacientes intervenidos por apendicitis en los que no se demuestra EC con requerimientos de resección quirúrgica dos veces por encima (46)

No está claro el motivo por el cual la apendicectomía es un factor protector para la CU y un factor de riesgo para la EC, en la actualidad la hipótesis más aceptada sería el papel disregulador de la extirpación del apéndice sobre el sistema inmune del colon.

### **2.3.3. El empleo de fármacos**

Los fármacos que clásicamente se han visto ligados al desarrollo de EII son los AINES y los ACOS.

El papel de los primeros ha quedado claramente establecido en múltiples estudios (48) estimándose que el riesgo del desarrollo de la enfermedad asociado a éstos está incrementado hasta en 5 veces. Aunque hay que señalar que asociaciones de tanta magnitud, se observan en los pacientes con CU y no en los pacientes con EC. Además se ha visto mayor número de recaídas y mayor gravedad de las mismas en pacientes bajo tratamiento con AINES y en modelos experimentales (49).

El rol que desempeña el uso de ACO en la fisiopatología de la EII no está tan claramente establecido; los datos existentes en la literatura apuntan a un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad en pacientes que han estado largos periodos de tiempo bajo tratamiento con ACO (especialmente los de alto contenido estrogénico) como se observa en un meta análisis llevado a cabo en 1995 en el que se concluyó que las mujeres que consumían ACO de forma regular, presentaba un 29% más de riesgo (ajustado a tabaquismo) de desarrollar CU, sin embargo, dicho resultado no alcanzó significación estadística (50) en estudios realizados con anterioridad, también se apuntaban una posible asociación dosis-dependiente a lo largo del tiempo para el desarrollo de EII. (51-53). Sin embargo, no existen datos que indiquen que el uso de los mismos en una EII ya establecida modifique el curso de la misma de forma significativa (54).

El mecanismo por el que los ACO interfieren con el desarrollo de la EII no es del todo conocido, siendo en la actualidad la hipótesis más aceptada que el estado pro coagulante que propician estos fármacos, favorece el desarrollo de micro infartos a nivel de la pared intestinal (55).



#### **2.3.4. Uso de antibióticos en la infancia**

Se cree que el empleo de antibióticos en el periodo neonatal y en la infancia puede interferir con el desarrollo de la flora comensal sana, pudiendo derivar en una alergia en etapas posteriores de la vida. Además se ha observado que el empleo de antibióticos en los primeros 5 años de vida se asocia con mayor probabilidad de desarrollo de EC, confirmándose así que la exposición temprana a los antibióticos influye en la función inmune a través de la interrupción de la colonización. Dicha alteración de la flora intestinal, será la que, junto con otros factores, propicie el desarrollo de EII en etapas posteriores de la vida (56).

#### **2.3.5. Agentes infecciosos**

Cuando se comenzó a estudiar la enfermedad de Crohn se postuló que podría tratarse de una patología infecciosa por la gran similitud que presentaba con la infección por *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP). El hallazgo de dicha bacteria en individuos sanos hizo que esta teoría haya perdido fuerza durante muchos años (57). Sin embargo las investigaciones en esta línea se han continuado, así en el 2002 Ryan et al, (58) publicaron la existencia de DNA de MAP en el 40% de los granulomas de los sujetos con EC y en ninguno de los granulomas intestinales de otras patologías granulomatosas. En la misma línea otros estudios posteriores afirman la mayor incidencia de MAP en los granulomas de EC respecto al resto de las patologías (59). Por lo que en la actualidad el papel de MAP en la etiopatogenia de la EC continúa sin estar bien aclarado, no recomendándose actualmente el empleo de antibioterapia contra esta bacteria como parte del tratamiento de la EC (60).

Se ha postulado también sobre el posible papel que la infección por sarampión in útero o en las primeras semanas de vida, pudiera jugar en el ulterior desarrollo de la EC, sin haber datos concluyentes al respecto (61, 62)

De cualquier forma, en modelos experimentales, se ha confirmado que los agentes infecciosos son una condición indispensable para el desarrollo de la EII y que los animales con intestino estéril no la desarrollan, pudiendo adquirirla cuando se coloniza el intestino; siendo la susceptibilidad genética y los defectos del ecosistema microbiano intestinal los factores condicionantes para el desarrollo de EII (56).

### **2.3.6. La dieta**

Estudios recientes destacan el impacto de la dieta en la microbiota intestinal, implicada en el desarrollo de la EII. Sin embargo la disparidad de resultados entre los diferentes estudios no ha permitido llegar a una firme conclusión sobre la implicación de la dieta en la fisiopatología de la EII.

Los datos más sólidos de los que se dispone hasta la fecha, apuntan a que una dieta rica en azúcares refinados (63) y en ácidos grasos poliinsaturados (64) y pobre en fibras vegetales, favorecería el desarrollo de la EII, particularmente de la EC.

En un estudio poblacional llevado a cabo en Noruega, se apuntó además a la posible implicación de las bebidas de cola y el chocolate en la EII (65).

En los últimos años numerosos autores han vinculado los déficits de vitamina D con el desarrollo de enfermedades autoinmunes, basando dicha hipótesis en que la vitamina D regula la respuesta inmune, induciendo una menor respuesta inflamatoria, además promueve el desarrollo de los linfocitos T, la producción de citoquinas por parte de éstos y disminuye la actividad de los linfocitos T inflamatorios, favoreciendo la tolerancia inmunológica (66).

## **2.4. LA MICROBIOTA INTESTINAL**

El ser humano es un complejo modelo de simbiosis con el mundo bacteriano. Se sabe que las interacciones entre la bacteria y el anfitrión en la mucosa del intestino desempeñan un papel muy importante en el desarrollo y la regulación del sistema inmune. Si esta interacción no es adecuada la homeostasis entre la carga antigénica ambiental y la respuesta del individuo puede fallar, pudiendo repercutir en el desarrollo de patologías de disregulación inmunitaria frente a estructuras antigénicas propias, incluyendo la propia microbiota como parece ocurrir en las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino. Así pues parece evidente el papel clave que desempeña la flora bacteriana en el desarrollo de la EII. Sin embargo el mecanismo íntimo por el que esto sucede no está claro. Se sabe que en la EII existe una activación anómala del sistema inmunitario de la mucosa frente a los elementos de la microbiota entérica, existiendo controversia entre si la respuesta inmune está dirigida contra grupos de bacterias o contra componentes de las mismas. Dicha respuesta aberrante parece ser el acontecimiento clave que desencadena los mecanismos inflamatorios que dan lugar a la lesión intestinal (67).

### **3. HISTORIA NATURAL**

La enfermedad inflamatoria intestinal engloba a un grupo de entidades clínico-patológicas cuya característica principal es la inflamación crónica en diferentes localizaciones del tubo digestivo. Tal como hemos explicado con anterioridad se trata de un proceso autoinmune con etiología multifactorial y, a menudo, asociada a manifestaciones sistémicas.

La EII es una enfermedad crónica en la que se alternan períodos de remisión clínica con períodos de actividad (brotes). En la actualidad la EII se divide en tres enfermedades, según la expresión fenotípica de las mismas: Enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU) y colitis indeterminada (CI). Los síntomas y la gravedad de cada una de estas entidades dependerán de la extensión, localización, grado de actividad inflamatoria y manifestaciones extraintestinales asociadas.

No existe ningún dato concreto que permita la diferenciación entre una enfermedad y otra, siendo precisa una combinación de características clínicas, serológicas, endoscópicas e histológicas para el correcto diagnóstico de una u otra entidad.

En este trabajo nos centraremos principalmente en la EC.

#### **3.1. CLÍNICA Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

##### **3.1.1. Clasificación**

La EC, tal como hemos dicho antes, es un trastorno de probable etiología autoinmune, caracterizado por afectación discontinua y transmural del tracto digestivo. Puede manifestarse en cualquier localización del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano. Hasta un 80% de los pacientes tienen afectación ileal, siendo éste

la única área afecta en un tercio de los pacientes. Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan afectación de colon e íleon y sólo un 20% presentará afectación exclusivamente colónica. La afectación del tracto superior es más rara, presentándose sólo en un 5-15% de los pacientes y predominantemente en aquellos pacientes en los que la EC se diagnosticó en edades tempranas.

El lugar de afectación permanece estable a lo largo del tiempo en hasta un 85% de los pacientes (68). Es importante, puntualizar, que dicha estabilidad en el lugar de afectación puede verse alterada por la realización de cirugías resectivas.

En cuanto a la afectación perianal, una tercera parte de los sujetos afectados de EC, presentaran fístulas perianales.

Según el comportamiento clínico que adopte la enfermedad, se distinguen tres patrones clínicos, estenosante, penetrante e inflamatorio, con una frecuencia del 43%, 37% y 20% respectivamente (69).

Con el fin de poder establecer una clasificación de la enfermedad que contemplara no sólo el lugar de afectación, sino también el comportamiento de la enfermedad, en 1998 se elaboró la clasificación de Viena, posteriormente modificada, dando lugar a la clasificación más utilizada en la actualidad; la clasificación de Montreal (70). En esta clasificación se toma en cuenta la edad al diagnóstico de la enfermedad (A) la localización al diagnóstico (L) y la forma clínica (B) y la existencia o no de enfermedad perianal (p), quedando los siguientes grupos:

A: Edad al diagnóstico:

A1- Menor o igual a 16 años.

A2- 17-40 años.

A3- Mayor de 40 años.

L: Localización:

L1- Íleon distal, incluyendo al ciego si se afecta por continuidad.

L2- Colónica.

L3- Ileocolónica.

L4- Tracto digestivo superior. Se añade a cualquiera de las anteriores si se combina con ellas.

B: Comportamiento:

B1- Inflamatorio.

B2- Estenosante.

B3- Penetrante/ Fistulizante (incluye la masa abdominal)

p- Presencia de enfermedad perianal asociada.

### **3.1.2. Clínica**

Es fácil deducir, que la gran variedad de comportamientos clínicos unida a la diversidad en los lugares de afectación, hacen que la EC presente un gran abanico de síntomas.

No existe ningún síntoma patognomónico para el diagnóstico de EC, siendo los síntomas que observamos con mayor frecuencia el dolor abdominal, la diarrea crónica con o sin sangre, la astenia y la pérdida de peso.

A continuación detallaremos los síntomas más prevalentes en la EC, en función de su localización y comportamiento:

El dolor abdominal es, probablemente el síntoma observado con más frecuencia independientemente del patrón fenotípico que adopte la enfermedad. Es más frecuente en los sujetos con EC que con CU, debido al mayor insulto inflamatorio que presentan los primeros. Al tratarse del síntoma más subjetivo de todos los que presenta la enfermedad, es el que se encuentra más influenciado por todos los factores psicosociales que rodean a la enfermedad crónica, variando enormemente la percepción del mismo de unos sujetos a otros. Se trata de un dolor visceral, percibido por receptores viscerales, por tanto mal localizado en la mayoría de los

individuos, si bien es cierto que los sujetos con afectación ileal refieren de manera casi indefectible dolor en la fosa iliaca derecha (FID) . Y los que presentan afectación del colon lo refieren en ambas fosas ilíacas y en la zona sacra. La afectación rectal, se acompaña además de sensación de evacuación incompleta (tenesmo).

Aparte corre la enfermedad perianal, en la que el dolor es percibido por nervios somáticos, por lo que es perfectamente localizado por el paciente en el lugar de la lesión.

Como norma general el dolor corre de forma paralela al grado de actividad de la enfermedad, siendo necesario apuntar aquí que las estenosis (B2) constituyen una excepción. En ellas encontraremos dolor cólico tras la ingesta, en relación con los espasmos colónicos en ausencia de actividad inflamatoria, acompañado en muchas ocasiones de sensación nauseosa e incluso de vómitos.

En los pacientes que presentan afectación del tracto digestivo superior (L4) no es infrecuente el hallazgo de odinofagia, epigastralgia y pirosis.

En los sujetos con comportamiento perforante, el dolor puede además deberse a las complicaciones propias de la misma, es decir a la formación de abscesos y a la existencia de perforaciones. En el caso de las perforaciones abdominales la clínica será la propia de un abdomen agudo. En los abscesos sin embargo, la clínica puede ser insidiosa, dependiendo en gran medida de la localización y tamaño de las lesiones; lo que puede diferir en varios días su diagnóstico. Generalmente, el paciente presentará fiebre y dolor abdominal, en presencia en algunas ocasiones de una masa abdominal palpable.

La diarrea constituye un síntoma indefectible en la EII en edad pediátrica, estando casi siempre activa en el momento de diagnóstico. Su importancia varía desde una simple molestia a poder poner en riesgo la vida del individuo. Se relaciona con la gravedad y extensión de la inflamación, pudiendo por tanto, ser marcador de la severidad de la inflamación en la mayoría de las ocasiones. El principal implicado

en la diarrea en la EII es la disminución de la superficie absortiva, ya sea por inflamación o fibrosis, con el consecuente desbalance absorción-secreción. El déficit de absorción, provocará una situación hiperosmolar en el tubo digestivo, que contribuirá a la diarrea por mecanismo osmótico. Además en aquellos pacientes con afectación ileal grave o con resecciones ileales extensas, el déficit de absorción de sales biliares y su mayor llegada al colon, incrementarán la clínica diarreica. Por último, es importante destacar la mayor incidencia de sobre crecimiento bacteriano en los pacientes con EC, que también podrá contribuir a la presencia de diarrea.

La severidad y forma de presentación de la diarrea dependerá del segmento afecto, aquellos sujetos con colitis de Crohn (L2), presentarán diarrea sanguinolenta con sangre roja mezclada, moco y urgencia y tenesmo sobre todo si tienen afectación rectal. En los pacientes con afectación ileal exclusiva (L1) la diarrea se caracteriza por deposiciones voluminosas, no siendo característico el hallazgo de sangre macroscópica en las deposiciones.

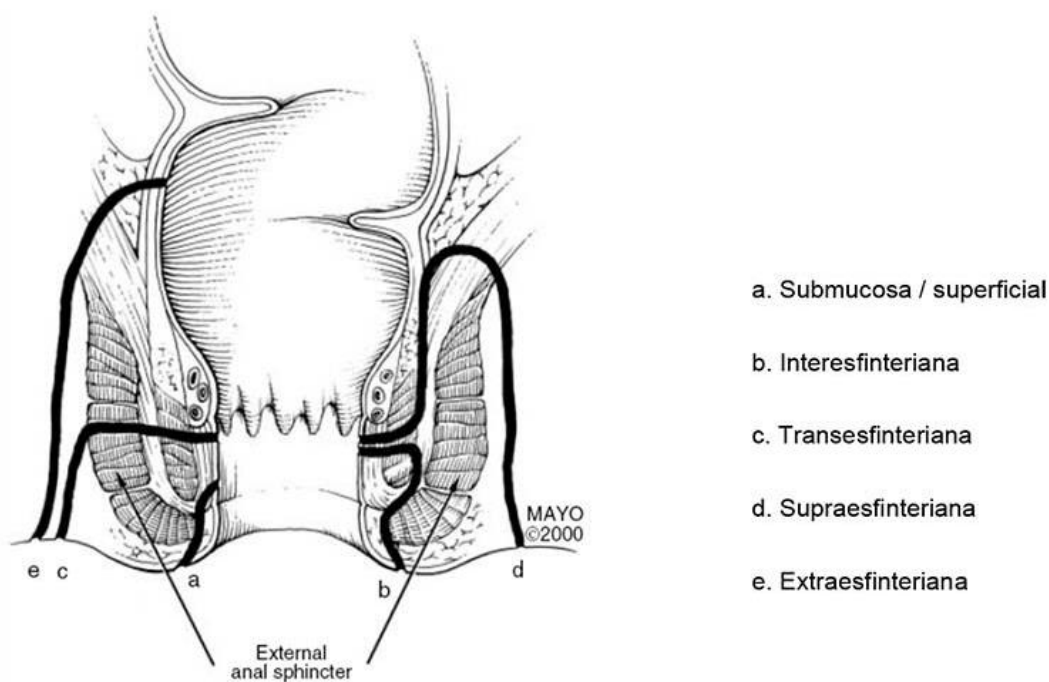
El dolor abdominal y la diarrea pueden estar presentes desde años antes del diagnóstico de la enfermedad (71) cursando en forma de brotes, no siendo precisa la presencia continua de ninguno de los dos síntomas, situación que demora más el diagnóstico de la enfermedad, siendo en la actualidad la media de evolución de la enfermedad hasta el diagnóstico de algo menos de un año.

En la enfermedad perforante podemos observar, además, formación de fístulas con estructuras vecinas, cuya sintomatología dependerá del órgano con el que fistulice. En los casos de fístulas entero-vesicales, es frecuente la aparición de infecciones de orina de repetición y neumaturia. Cuando la comunicación es con la vagina, se observará además paso de heces por la misma. Si la comunicación es con la piel se percibirá un orificio fistuloso en la superficie de la misma, por el que habitualmente se objetivará la salida de material intestinal, con la consiguiente irritación de la piel periorificial.



La enfermedad perianal comprende las lesiones cutáneas perianales (colgajos cutáneos, hemorroides), lesiones del canal anal (fisuras anales, úlceras anales, estenosis anorrectales), fístulas perianales y rectovaginales, abscesos y cáncer. Presenta un amplio abanico sintomático, que abarca desde sujetos paucisintomáticos a aquellos con estreñimiento pertinaz secundario a estenosis anales, sepsis e infecciones recurrentes, compromiso de la función sexual e importante merma de la calidad de vida; pudiendo la enfermedad perianal por sí misma constituir una indicación de colectomía definitiva.

Por su complejidad, diversidad de presentaciones y morbilidad, podría ser considerada como una entidad independiente, de hecho, existen diversas clasificaciones para el estudio de la enfermedad perianal, siendo la más utilizada en la actualidad la clasificación de Parks (72) que utiliza los esfínteres anales externo e interno como referencia considerando cinco tipos de fístulas diferentes: superficial, interesfinteriana, transesfinteriana, supraesfinteriana y extraesfinteriana.



### Clasificación de Parks

Como veremos más adelante, la enfermedad perianal también presenta peculiaridades en su diagnóstico.

La anemia se puede considerar el síntoma extraintestinal más frecuente en la EII, con una prevalencia que oscila entre el 6-74% según las diferentes series (73, 74). Las causas principales de la anemia, responden a la pérdida macro o microscópica de sangre a través del tubo digestivo y a la enfermedad crónica; siendo en la mayoría de las ocasiones la suma de ambas (75). También juegan un papel en su génesis, la malnutrición de algunos de estos pacientes, los déficits de absorción de B12 y ácido fólico, con una prevalencia de anemia megaloblástica de hasta un 26,6% (76) y los tratamientos utilizados para el control de la enfermedad, principalmente la sulfasalazina y los tiopurínicos (77).

Tal como hemos dicho con anterioridad, hablaremos brevemente de las manifestaciones extraintestinales (ME) de la EC. En primer lugar, definamos como manifestación extraintestinal toda aquella que sucede en el seno de la EII y que no tiene su expresión en el tracto digestivo. Dichas manifestaciones pueden preceder en meses e incluso en años al debut abdominal de la enfermedad y su curso no ha de ser obligatoriamente paralelo al de la enfermedad intestinal. Es importante diferenciar entre aquellas ME debidas a fenómenos inflamatorios, las debidas a la presencia de enfermedades autoinmunes asociadas y aquellas derivadas de los efectos deletéreos de los tratamientos recibidos para la enfermedad, pese a que todas ellas aumentan la morbimortalidad de la EC y disminuyen la calidad de vida (78) un 20-40% de los pacientes con EC desarrollarán ME (79) los órganos afectados con mayor frecuencia son las articulaciones, la piel, los ojos y el tracto biliar.

La artropatía periférica está presente en el 10-20% de los pacientes con EII, mostrando un curso paralelo a la actividad inflamatoria intestinal. Sin embargo la artropatía axial, presente en el 12-25% de los pacientes, muestra un curso independiente de la EII (80).

La afectación cutánea se observa en entre el 10-20% (79) de los pacientes con EII. Puede subclasificarse a su vez en tres tipos, la secundaria a los déficits nutricionales, reactiva y granulomatosa. Los granulomas cutáneos comparten la histología con los observados en el colon e incluye las úlceras y fístulas perianales y periestomales, las úlceras orales y la EC metastásica. Ninguna de estas lesiones sigue un curso paralelo a la actividad luminal.

El eritema nodoso (EN), el Pioderma gangrenoso (PG), la estomatitis aftosa y el Síndrome de Sweet, forman el grupo de las manifestaciones cutáneas reactivas, con una prevalencia del 3-8%, 2%, 10% y 1% respectivamente; presentando curso paralelo con la enfermedad únicamente el EN y la estomatitis aftosa (81).

La enfermedad autoinmune que se ha visto vinculada con mayor frecuencia a la EC es la psoriasis, con una prevalencia de hasta el 11% en algunas series. (82)

La afectación ocular está presente entre en un 2-6% de los pacientes, siendo las formas típicas de manifestación la uveítis (anterior o posterior) y la epiescleritis; mientras que la segunda corre un curso paralelo a la enfermedad abdominal, la primera no, pudiendo aparecer antes del diagnóstico de EC o en periodos de remisión (83).

Las pruebas de función hepática se encuentran alteradas en un 11-49% de los pacientes (84, 85), debido no sólo a enfermedades asociadas, sino también a efectos adversos de los tratamientos. La enfermedad hepatobiliar asociada por excelencia con la EC es la colangitis esclerosante primaria (CEP), con mayor asociación con la CU, observándose asociación entre CEP y CU hasta en un 70% de los pacientes (86) y sin seguir evolución paralela a la enfermedad luminal.

Otras enfermedades asociadas con menor frecuencia e intensidad son la hepatitis autoinmune, los síndromes overlap, la colangiopatía asociada a IgG4, la cirrosis biliar primaria, la amilodidosis hepática, las enfermedades granulomatosas hepáticas, la colelitiasis y la trombosis venosa portal.

### **3.1.3. Diagnóstico**

Debido al amplio abanico sintomático y la diversidad de localizaciones que puede presentar la EC, el diagnóstico es a menudo complejo, pudiendo presentar síntomas muchos años antes del diagnóstico (87).

El diagnóstico de EC no es sencillo, puesto que no existe una prueba o determinación que suponga un patrón oro. En el último consenso de la European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), se destaca que el diagnóstico de enfermedad se establece con una combinación no estrictamente definida de datos clínicos, endoscópicos, radiológicos, histológicos y de hallazgos en pieza quirúrgica. Tras la sospecha de EC, la realización de una ileocolonoscopia con toma de biopsias es el proceder de elección. Con independencia del resultado de la ileocolonoscopia, es necesario realizar el estudio completo del intestino delgado, clásicamente llevado a cabo mediante tránsito intestinal baritado, que en la actualidad está siendo reemplazado por el empleo de la enterorresonancia (MRI) y de forma más controvertida por la cápsula endoscópica (CE). Para la confirmación diagnóstica de la EC siguen siendo válida la utilización de los denominados criterios de Lennard-Jones (Ver apéndice).

Desde los primeros modelos de endoscopios rígidos desarrollados a mediados del siglo XIX hasta los modernos endoscopios flexibles con microscopía confocal, la precisión en el diagnóstico de la EC así como la detección de las complicaciones derivadas de la misma ha experimentado un crecimiento exponencial, situándose en la actualidad como la primera herramienta en el diagnóstico de la EII, siendo incuestionable en la actualidad el papel central que desempeña en el diagnóstico y mantenimiento de la EII (88-93). La colonoscopia con ileoscopia permite determinar la extensión del segmento afecto, así como la toma de muestras histológicas, debiendo tomarse para un correcto diagnóstico de la enfermedad al menos 2 biopsias de 5 áreas, biopsiando tanto áreas afectas como zonas macroscópicamente sanas (recto, colon descendente, colon transverso, colon ascendente e íleon) (94) que tal como se expresa en los criterios diagnósticos de

Lennar-Jones, deben cumplir determinadas características anatomopatológicas para ser diagnósticos de EC. La toma de biopsias permite además su diferenciación de otras entidades clínica y endoscópicamente muy similares a la EII, como son el grupo de las enteropatías infecciosas.

La gran limitación de la endoscopia convencional viene dada por la incapacidad de valorar correctamente el intestino delgado y el espacio extraluminal. Este problema se ha visto solventado en gran parte por el avance experimentado en los últimos años de las técnicas de imagen que ha permitido el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas en la EII como la MRI, la CE y enterografía por TAC y la ecografía, que poco a poco, comienzan a jugar un papel fundamental en el diagnóstico y manejo de las mismas, dejando atrás el uso de técnicas menos sensibles como el tránsito gastrointestinal; merece la pena hacer mención brevemente a la MRI, la ecografía abdominal y a la CE.

La MRI junto con la enterografía por TAC constituyen en la actualidad las técnicas de imagen de elección para la valoración del intestino delgado (95) Pudiendo valorarse mediante estas técnicas no sólo la actividad propiamente luminal, sino también la presencia de complicaciones intraabdominales, mostrando en esta última indicación la MRI mayor sensibilidad que el TAC (96). Además el carácter no ionizante de la MRI hace que sea preferida frente al TAC en muchos casos sobre todo en aquellos sujetos jóvenes en los que dado el carácter crónico de la enfermedad se prevé que requerirán de múltiples estudios a lo largo de su vida.

En los últimos años estamos asistiendo al crecimiento en el empleo de la ecografía para el diagnóstico y seguimiento de la EC. La falta de necesidad de preparación específica (salvo el ayuno) y su carácter no invasivo hacen de la ecografía una técnica bien tolerada y aceptada por los pacientes. Al igual que sucede con el TAC y la MRI, la ecografía permite no sólo la evaluación de la pared del intestino, sino también la presencia de complicaciones extraluminales.

En los estudios comparativos entre las tres técnicas de imagen, no se han encontrado diferencias en cuanto a su precisión (96, 97), presentando cada técnica sus propias ventajas y desventajas frente a las otras, dependiendo por tanto la elección de una u otra de las características de cada paciente y la experiencia de cada centro con las diferentes pruebas de imagen.

El empleo de la CE en el estudio de la EC es más controvertido, debido principalmente a la posible presencia de estenosis que pudieran derivar en complicaciones, por lo que tanto en las guías europeas como desde la organización mundial de la salud, se recomienda la cuidadosa selección de los pacientes candidatos a esta técnica. Pese a esto, la evidencia a favor del uso de la CE es creciente, declarándose en un reciente metaanálisis que presenta mayor rendimiento diagnóstico cuando se compara con el uso de la MRI y de la enterografía por TAC en la detección de lesiones en la mucosa (98).

## 4. TRATAMIENTO

El papel del médico en el tratamiento de la EC ha evolucionado enormemente desde la descripción de la misma hasta la actualidad. Desde los simples gestos terapéuticos, en no pocas ocasiones guiados por la intuición más que por el conocimiento científico, unidos al *vis medicatrix Naturae* hasta el empleo de las complejas moléculas de las que se hace uso en la actualidad, el tratamiento de la EC ha experimentado múltiples fases a lo largo de la historia.

Probablemente el primer tratamiento probado con éxito en la EC fue el placebo, observándose que en algunos pacientes el ayuno junto con el reposo, conseguían la mejoría sintomática sin necesidad de otros gestos terapéuticos.

La segunda medida, menos observacional, que arrojó beneficio sobre la EC fue la nutrición, observándose que la suplementación de nutrientes en los periodos de rebrote sintomático, mejoraba la recuperación del enfermo. Pese a la poca importancia que se le da en la actualidad a la nutrición en el manejo de la EC en el adulto, no son pocos los datos que avalan su papel en el mantenimiento de la remisión (99, 100) Siendo aún más contundentes en el caso de la EC pediátrica, donde la nutrición enteral forma parte establecida del tratamiento en la fase aguda (101).

El primer fármaco empleado de forma específica para el tratamiento de la EII fue la sulfasalazina, su utilidad en el manejo de esta dolencia fue descubierta por casualidad, al observarse que en enfermos con artritis reumatoide (AR) y CU, la administración de esta droga mejoraba ambas dolencias (102, 103). Dicha molécula sería posteriormente reemplazada por la mesalazina, que pese a ser parte de la anterior, presenta más beneficios en el tratamiento y menores efectos adversos.

Tras el descubrimiento de los salicilatos, irrumpieron en el escenario del tratamiento de la EII los esteroides. Estos fármacos ya eran antiinflamatorios conocidos y ampliamente utilizados en el uso de patologías alérgicas e inflamatorias

desde su síntesis en el siglo XIX; sin embargo tendríamos que esperar hasta los años 70, cuando Truelove llevó a cabo el primer ensayo clínico que avalaría el uso de los esteroides para el tratamiento de la colitis ulcerosa aguda grave (104). Desde ese momento y hasta la actualidad el uso de los esteroides está presente en mayor o menor medida en el tratamiento de todos los pacientes con EII, pudiendo afirmar, sin miedo a equivocarnos, que suponen el tratamiento que más vidas ha salvado en esta enfermedad. No mucho después del descubrimiento de Truelove, los grupos americano y europeo, confirman la utilidad de los esteroides en el tratamiento de los brotes de EC (105, 106).

Pero los efectos adversos de los esteroides, unidos al fracaso o dependencia de estos fármacos en algunos pacientes, hicieron necesaria la búsqueda de nuevas terapias para el mantenimiento de la enfermedad, iniciándose el uso de fármacos inmunosupresores más específicos, como las tiopurinas (Azatioprina y Mercaptopurina), la ciclosporina (107) el metotrexato (108) o el tacrólimus. De ellos, los tiopurínicos han sido los que han mostrado mayor eficacia en el mantenimiento a largo plazo de la EII (109-111).

A finales del siglo pasado, la EII experimentó el que probablemente sea el avance más importante en el tratamiento de la EII desde la introducción de los esteroides; el descubrimiento de los fármacos antiTNF. Aparece una familia de fármacos capaz no sólo del control de la enfermedad en el brote agudo, sino del mantenimiento de la remisión a largo plazo (112, 113) y del restablecimiento de la calidad de vida.

No debemos olvidar al dar este paseo por la historia del tratamiento de la EII, el papel central que ha desempeñado la cirugía a lo largo de los años, que durante mucho tiempo constituyó el único tratamiento eficaz para la EC y para los casos severos de CU. Pese al afán por el ahorro de cirugías surgido a raíz de los nuevos tratamientos, no está de más recordar que la decisión de cirugía en el momento adecuado, es, aún hoy en día, un tratamiento válido y efectivo para estas dolencias, que consigue restaurar la calidad de vida en gran número de pacientes (114-116).



#### **4.1. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA**

Ante la ausencia de tratamientos definitivos para la EC, probablemente la evaluación de la respuesta al tratamiento, sea un parámetro subjetivo, directamente relacionado con el medio en el que se desenvuelva el clínico y las características de cada paciente.

El primer objetivo que se persigue al iniciar cualquier tipo de tratamiento es la mejoría, que en este contexto conocemos como respuesta terapéutica; entendiéndose ésta como la disminución de los síntomas. Si ésta es mantenida en el tiempo y se acompaña además de la normalización de las alteraciones analíticas y de las pruebas de imagen y de manera más ambiciosa de la curación mucosa, hablaremos del segundo objetivo, más pretencioso pero sin duda necesario, la remisión clínica. Estas definiciones son, aun así, ambiguas y subjetivas, por lo que se han desarrollado diversos índices con el fin de proporcionar un buen asesoramiento de la enfermedad y minimizar la subjetividad (117), incluso se han confrontado los índices médicos con la percepción subjetiva del paciente (118); pero, a fecha de hoy, no existe ningún índice clínico suficientemente validado. En actualidad los índices más extendidos para la valoración de la respuesta al tratamiento son el Crohn's Disease Activity Index (CDAI) y el Harvey-Bradshaw Index (HBI) (ver apéndice).

Pero el problema con el asesoramiento de la enfermedad no acaba con la valoración de la respuesta clínica, dado que no son pocos los pacientes asintomáticos o paucisintomáticos que presentan afectación endoscópica grave de la enfermedad. Así, ayudado por el descubrimiento de nuevas moléculas para el tratamiento, el concepto de respuesta se ha vuelto más ambicioso, no conformándonos ahora con la mejoría clínica del paciente, sino buscando la remisión serológica, endoscópica e histológica. Con lo que recientemente se ha introducido en el escenario de la EII el término de curación mucosa (CM). Pese a que la CM es el objetivo terapéutico actual de muchos trabajos, no existe un claro

consenso acerca de lo que se define como CM. Y es que cuando incluimos en los conceptos de respuesta y remisión los subcores endoscópicos, la determinación de éstas se complica aún más; así pues utilizando los índices endoscópicos de los que se dispone en la actualidad (SES-CD, ver apéndice), un paciente con lesiones inflamatorias limitadas a un único segmento, sin más tramos afectados, podría clasificarse como “remisión endoscópica” pese a la presencia de datos de actividad en la endoscopia; además sabemos que la presencia de inflamación leve no parece influir en el curso de la enfermedad en el siguiente año. Por otro lado, perseguir la CM en este tipo de pacientes les someterá a mayor carga de tratamiento, ante esta situación, la pregunta que nos hacemos es ¿realmente la CM debe ser nuestro objetivo? Si es así, ¿qué definimos como CM? Antes de contestar a la primera pregunta, parece obligado contestar la segunda; pese a la ausencia de consenso, se acepta en la mayoría de los trabajos la CM como la ausencia de úlceras en la ileocolonoscopy (SES-CD=0, Rutgeerts i0).

En cuanto a la primera pregunta, la respuesta es más compleja, parece lógico pensar que una menor afectación de la mucosa debe corresponderse con menores índices de actividad clínica, mejor evolución de la enfermedad y por tanto, con mejor percepción del estado de salud por parte del paciente. En este sentido, se han llevado a cabo múltiples estudios en los últimos años, que confirman este pensamiento intuitivo, determinando que la curación mucosa se relaciona con menores tasas de colectomía, hospitalizaciones y complicaciones graves de la enfermedad (3, 119-121). Con estos datos, parece que el mayor esfuerzo terapéutico merece la pena en la mayoría de los pacientes. Pero si le damos otra vuelta de tuerca, la pregunta que surge es ¿la CM se relaciona con la remisión de las alteraciones histológicas? Las modernas técnicas de endoscopia de las que disponemos en la actualidad nos ayudan a intentar contestar esta pregunta con el uso de la endoscopia confocal, siendo por el momento “no siempre” (122). Así que la primera pregunta en realidad va más allá, reformulándose de la siguiente manera ¿es suficiente la respuesta endoscópica o debemos ir más allá? Desgraciadamente no disponemos de una respuesta, probablemente, el tiempo lo dirá.

Por otro lado, el paciente no se limita a una serie de datos de laboratorio y alteraciones endoscópicas, sino que además tiene una percepción de la enfermedad y del menoscabo que los síntomas, valorados con más o menos subjetividad, producen en su calidad de vida; así pues en el momento actual, el restablecimiento de la calidad de vida ha de ser otro de los objetivos marcados en el tratamiento de la EC, tal vez el primordial, usándose para su medida en la práctica clínica habitual el IBDQ (123) (124).

Por tanto, la evaluación de la respuesta es una compleja suma de factores, en la que el criterio del clínico, la percepción del paciente y el medio en el que se desarrollan juegan un papel definitivo.

## **4.2. TRATAMIENTOS ACTUALES PARA LA ENFERMEDAD DE CROHN**

No es la intención de este trabajo detallar los pormenores de los tratamientos que conforman el arsenal terapéutico actual de la enfermedad de Crohn, pero dado que nos referiremos a las características de algunos de ellos con frecuencia, creemos necesario dar unas breves pinceladas sobre los que forman los pilares actuales del tratamiento de la EC, esto es las tiopurinas, los esteroides y los fármacos biológicos.

No queríamos empezar esta parte del trabajo, sin apuntar de nuevo que el carácter heterogéneo de la EC, hace que en algo menos de la mitad de los pacientes afectados, el empleo de terapias inmunosupresoras no sea preciso dado el curso benigno que presenta la enfermedad (125). Así pues, de este punto en adelante, en realidad nuestro trabajo estará centrado en aquellos pacientes con EC en los que es preciso el empleo de inmunosupresión para el tratamiento de la misma.

### **4.2.1. Corticoides**

Fueron los primeros fármacos con eficacia probada para el tratamiento de la EI, y aún hoy son los más utilizados para la inducción a la remisión en los brotes de

la enfermedad, pero su uso clínico sigue siendo objeto de controversia debido a los importantes efectos adversos que presentan y a la incapacidad de esta familia para alcanzar la remisión clínica a largo plazo y la curación mucosa.

#### **4.2.1.1. Mecanismo de acción**

Actúan uniéndose a receptores intracelulares específicos, formando un complejo que penetra en el núcleo, donde interactúan con secuencias específicas de ADN que estimulan o inhiben la transcripción génica de ARNm específicos que codifican a síntesis de determinadas proteínas. Su utilidad en la EII se debe a sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, a través de la inhibición de la síntesis de numerosas citoquinas pro inflamatorias y el incremento de la síntesis de proteínas antiinflamatorias.

#### **4.2.1.2. Uso clínico**

En la actualidad el papel de los esteroides se limita en la mayoría de las ocasiones al brote agudo, con tasa de respuesta a corto plazo (30días) de hasta un 70% de los pacientes con EC (126), que baja hasta un 39% al año (remisión mantenida) con un 37% de requerimientos quirúrgicos.

Su uso a largo plazo se ve limitado por los importantes efectos adversos que presentan con el uso prolongado y por la deficiencia de estos fármacos para conseguir la CM y, consecuentemente, para mantener la remisión en la mayoría de los casos (127, 128); Aunque no debemos olvidar que existen trabajos en la literatura en los que se habla de remisión clínica acompañada de práctica normalización de la mucosa con el tratamiento esteroideo a dosis altas. Así en 1954 Truelove describía una tasa de normalización de las lesiones endoscópicas de un 30% en pacientes con CU tratados con dosis de prednisona de 100mg/día (129) cifras similares a las que presentaba varios años después Modigliani en un trabajo realizado en 1990 con enfermos de EC a los que se les administraba tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/ día; observándose tasas de cicatrización mucosa en

la semana 7 de un 30% de los sujetos que habían recibido esteroides como tratamiento (130).

El tipo de esteroide utilizado dependerá de la gravedad del brote y de la localización del mismo. La budesonida, gracias a su importante metabolismo hepático, presenta menos efectos adversos que el resto de los esteroides sistémicos, sin embargo, debido a esto mismo, presenta menor capacidad de actuación a nivel extraluminal que el resto de los esteroides, siendo menos efectiva que éstos a nivel de la inflamación de los ganglios linfáticos y la grasa mesentérica, así como en áreas distales del colon. Estas características hacen que sea el fármaco de elección en los brotes leves-moderados de localización ileocecal, habiendo demostrado su eficacia en estudios comparados con 5ASA, placebo y esteroides convencionales (131-134)

Existen pocos estudios comparativos entre el uso de prednisona o prednisolona, de modo que la elección de una u otra queda en la mayoría de las veces a elección del clínico; sin embargo, el menor paso hepático de la prednisolona la hace de elección en pacientes con disfunción hepática severa, dado que requiere menor conversión hepática para su metabolismo.

Tanto la metilprednisolona como la hidrocortisona son tratamientos aceptados en los casos de enfermedad severa.

En cuanto a la forma de administración, no existen datos que apoyen que la administración dividida en varias dosis a lo largo del día muestre superioridad frente a la dosis única, si existiendo evidencia de los efectos indeseables derivados de la administración de esteroides en las últimas horas del día (insomnio), por lo que, en general, se administran en dosis única por la mañana. Las dosis habitualmente utilizadas para los distintos esteroides son de 40-60mg/día a 0.75-1mg/kg/día de prednisolona y de 9mg día en el caso de la budesonida; si bien es cierto que existen pocos estudios comparativos entre las distintas dosis de esteroides. Sin embargo es un hecho cierto y aceptado que en sujetos con enfermedad extensa de intestino delgado, la absorción de estos compuestos orales está disminuida entre un 66-90%

comparada con los individuos sanos, de modo que en algunos pacientes serán necesarias dosis más elevadas para conseguir alcanzar la remisión (135, 136).

#### **4.2.1.3. Efectos adversos**

La mayoría de los efectos adversos observados tras el tratamiento esteroideo dependerán del tiempo de administración y de la dosis administrada. En adultos sometidos a tratamiento esteroideo se han visto efectos adversos, en mayor o menor cuantía hasta en un 80-90% de los pacientes. Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son:

- Cutáneos: acné, atrofia cutánea e hirsutismo.
- Oculares: glaucoma, catarata subcapsular.
- Cardiovasculares: hipertensión, arteriosclerosis.
- Tracto gastrointestinal: Úlcera péptica, pancreatitis.
- Músculo- esquelético: osteoporosis, atrofia muscular, miopatía esteroidea.
- Alteraciones metabólicas: diabetes, hipertrigliceridemia, hipocalcemia, insuficiencia suprarrenal, redistribución anómala de la grasa.
- Alteraciones de la conducta: labilidad emocional, trastornos del sueño.
- Alteración inmunológica: mayor susceptibilidad a las infecciones (se considera que un paciente está inmunosuprimido cuando sigue un tratamiento de 20mg de glucocorticoides al día durante 14 días)

#### **4.2.2. Tiopurínicos**

Son los inmunomoduladores más frecuentemente usados en la EC. Incluyen a la azatioprina (AZA) y a su metabolito, la mercaptopurina (MP). Ambos fármacos son pro drogas y no tiene actividad intrínseca, sino que deben ser extensamente metabolizados para ejercer su actividad clínica. El metabolismo de ambas drogas depende de la actividad de una enzima, la tiopurina S metiltransferasa (TPMT), cuya actividad presenta una gran variabilidad individual y una distribución trimodal, dividiendo a la población en tres grupos, aquellos con actividad normal de la enzima (89%), aquellos con actividad intermedia (11%) y los que tienen actividad deficiente (0.3-0.5%). En el último grupo, la administración del fármaco está contraindicada, por la gran probabilidad de presentar aplasia medular secundaria al fármaco en estos pacientes. En lo sujetos con actividad enzimática alta o muy alta, por el contrario, las dosis estándar pueden resultar insuficientes. Por último es importante referir, que el uso de medicaciones de uso habitual en el tratamiento de la EC, como los salicilatos y los antiTNF inhiben la actividad enzimática de la TPMT, por lo que la leucopenia puede ser más frecuente en sujetos con terapias combinadas(137).

Las dosis consideradas como terapéuticas son de 2-3mg/kg en el caso de la AZA y de 1-2mg/kg en el caso de la MP.

##### **4.2.2.1. Mecanismo de acción**

Actúan como antagonistas del metabolismo celular de las purinas, inhibiendo la síntesis de ADN y en menor medida la de ARN y de las proteínas. Bloquean a los genes responsables de la activación clonal de los linfocitos efectores, inhibiendo así la proliferación de los linfocitos B y T, por lo que interfieren en los mecanismos de hipersensibilidad retardada, así como en los fenómenos de citotoxicidad, ya sea natural o mediada por anticuerpos.

#### **4.2.2.2. Uso clínico**

El metabolismo necesario para que las tiopurinas ejerzan su efecto clínico, condiciona que no sea clínicamente patente en la mayoría de los sujetos hasta los 3-6 meses desde el inicio del tratamiento; dicha característica condiciona que su empleo principal sea en el mantenimiento de la remisión y no en la inducción a la misma. Siendo las recomendaciones actuales la introducción temprana de las tiopurinas en aquellos pacientes que presentan enfermedad moderada, unidas a un curso descendente de esteroides (138) ; habiéndose observado con esta estrategia efecto ahorrador de esteroides en las tiopurinas.

El uso de las tiopurinas en mantenimiento de la remisión de la EC ha sido suficientemente probado a lo largo del tiempo. Mostrando tasas de respuesta, probablemente infravaloradas por su retardo en el inicio de la acción, que oscilan según los diferentes estudios desde un 36-100% (106, 139-141) A pesar de la disparidad de los datos anteriormente ofrecidos, las tiopurinas han demostrado su superioridad frente al placebo con una OR de 2.43 en la inducción a la remisión (142, 143) y en el mantenimiento de la misma (AZA: OR 2.32, NNT 6; MP 3.32, NNT 4) (144).

La duración óptima del tratamiento con tiopurinas es aún objeto de controversia, siendo las recomendaciones actuales de la ECCO dejar la terapia con tiopurinas al menos 4 años y tras ese tiempo individualizar cada situación. Aunque debemos apuntar que en la práctica clínica real, las tiopurinas se prescriben de manera indefinida en la mayoría de los casos.

#### **4.2.2.3. Efectos adversos**

Están presentes en un 5-40% de los pacientes, suponiendo su discontinuación en un 10-20% de los casos. Se pueden dividir en dos grandes grupos, las idiosincráticas (rash, fiebre, molestias gastrointestinales, pancreatitis y reacciones alérgicas) y las dosis dependientes (mielotoxicidad, hepatotoxicidad).



Las primeras ocurren generalmente en las 2-4 primeras semanas tras haber iniciado el tratamiento. En aproximadamente el 50% de los sujetos que presentan este tipo de reacciones adversas, el cambio a MP puede permitir la continuidad del tratamiento con tiopurínicos; a excepción de aquellos que sufrieron una pancreatitis, en los que el tratamiento con tiopurinas queda contraindicado de forma permanente (145).

La mielotoxicidad es el efecto adverso observado con mayor frecuencia en los pacientes bajo tratamiento con tiopurinas (2.2-15%) manifestándose como leucopenia y respondiendo en la mayoría de las ocasiones a una reducción de dosis (146, 147). La toxicidad hepática definida como el aumento de las cifras de transaminasas dos veces por encima del límite superior de la normalidad, ocurre en los 3 primeros meses de tratamiento y responde a la disminución de la dosis en la mayoría de los casos, siendo sólo necesaria la discontinuación del tratamiento en aquellos pacientes que no normalizan las transaminasas pese a la reducción de dosis. Sin embargo las tiopurinas pueden provocar efectos adversos serios a nivel hepático, como es el desarrollo de hiperplasia nodular regenerativa, que puede resultar en un daño hepático progresivo y en el desarrollo de hipertensión portal (148).

La incidencia de neoplasias y linfomas en EII y su relación con la tiopurinas es aún un objeto controvertido. Se relacionan principalmente con cuatro tipos de tumores, dos de ellos favorecidos por infecciones víricas: linfoma asociado a virus de Epstein Bar (VEB) y al cáncer de cérvix, asociado a la infección por virus del papiloma humano (VPH); dos no relacionados con agentes infecciosos, como son los tumores cutáneos no melanocíticos y las leucemias. La relación con el linfoma asociado a VEB es bien conocida, estando incrementado el riesgo en los pacientes bajo tratamiento con tiopurinas, y regresando al mismo riesgo que la población general al interrumpir dicho tratamiento (149). La relación con el VPH es más controvertida, no estando claramente establecido el papel de las tiopurinas en la génesis de displasia de cérvix en aquellas mujeres ya infectadas por VPH.

En cuanto a las dos clases de tumores no relacionadas con agentes infecciosos, las cosas parecen más claras, estando perfectamente establecido y aceptado el incremento de tumores cutáneos no melanocíticos en sujetos expuestos a tiopurinas, siendo éste hasta cuatro veces mayor en pacientes que lleven más de un año expuestos a tiopurinas (150). Igualmente contundentes son los datos que relacionan el tratamiento con tiopurinas con el riesgo de desórdenes linfoproliferativos, habiéndose apuntado incrementos del riesgo hasta tres veces superiores de presentar linfomas en sujetos tratados con tiopurinas respecto a la población general (151). Aumentando este riesgo en los sujetos de mayor edad (NNT 4357 20-29 a Vs 355 70-79) (152).

#### **4.2.3. Metotrexato**

Es un análogo estructural del ácido fólico que inhibe de forma competitiva la unión del ácido dihidrofólico (FH<sub>2</sub>) a la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), responsable de reducir el FH<sub>2</sub> a ácido folínico (FH<sub>4</sub>) metabolito activo implicado en la síntesis de purinas y pirimidinas, Es por esto que la administración de metotrexato (MTX) a dosis altas tiene efecto antiproliferativo y citotóxico a través de la inhibición de la síntesis de ADN y ARN.

Su efecto antiinflamatorio parece derivar de la acumulación extracelular de adenosina, que promueve la disminución de citoquinas proinflamatorias. Otro mecanismo probable es la inhibición de reacciones de metilación y la inducción de apoptosis de linfocitos T periféricos activados.

##### **4.2.3.1. Uso clínico**

El MTX se utilizó por primera vez en la AR y su eficacia como antiinflamatorio se confirmó en ensayos clínicos controlados en dicha enfermedad en 1980 (153).

En 1995 se publicó en el NEJM el primer ensayo clínico controlado con placebo en el que se comparaba la eficacia de MTX frente a placebo en la inducción

a la remisión. En él se randomizaba a recibir dosis de 25mg de MTX subcutáneas semanales frente a placebo. En el brazo activo, a las 16 semanas el 39% de los pacientes se encontraban en remisión frente a sólo el 19% de los pacientes del grupo control. Es importante señalar que los efectos adversos observados en el grupo activo fueron mucho más importantes que los observados en el grupo control(154). Años más tarde, el mismo grupo publicaría los resultados del tratamiento de mantenimiento con MTX intramuscular con dosis de 15mg semanales, con respuestas a la semana 40 del 65% en comparación con un 39% en el grupo placebo (155).

En una revisión llevada a cabo por la Cochrane se establece que dosis menores de 25mg semanales o preparados orales no son efectivas para la inducción a la remisión. (108). No obstante, dado que generalmente la vía oral es la preferida por el paciente, se acepta, una vez alcanzada la remisión, hacer el swicht a la vía oral si el paciente así lo prefiere y siempre y cuando persista en remisión (156).

#### **4.2.3.2. Efectos adversos**

Al igual que sucede con el tratamiento con tiopurinas el tratamiento con MTX con está exento de un importe número de potenciales efectos adversos. El más importante, debido a su mecanismo de acción es la deficiencia de ácido fólico, por lo que el MTX debe prescribirse siempre con suplementos de ácido fólico concomitantes.

También comunes, aunque no constantes son las náuseas, fatiga y alopecia. Tal vez el efecto adverso más grave del MTX es la fibrosis hepática, se trata de un efecto adverso idiosincrático, con una incidencia de un 0.9 por 100 sujetos tratados que conlleva a la discontinuación del tratamiento en un 0.8 por 100 sujetos (157). No existen recomendaciones formales en cuanto a la realización de biopsia hepática con la dosis acumulada de MTX como en otras enfermedades, aunque la estrecha monitorización de las transaminasas sí está recomendada.

Otro de los órganos sobre los que hay que tener especial cuidado por el riesgo de fibrosis durante el tratamiento con el MTX en el pulmón, dado que se han descrito casos de pneumonitis y fibrosis hepáticas y pulmonares por MTX. Ambas son reacciones idiosincráticas, que pueden tener lugar en cualquier momento del tratamiento, por lo que ante la aparición de disnea, hipoxemia o clínica respiratoria sugestiva se recomienda el cese del tratamiento y la investigación de la clínica.

En gran número de efectos adversos y la importancia de los mismos, han hecho durante mucho tiempo que le MTX sea un fármaco de segunda línea en el tratamiento de la EC en Europa, panorama que poco a poco tiende a cambiar.

#### **4.2.4. Cirugía**

Aunque clásicamente se ha reservado para pacientes refractarios al tratamiento farmacológico o para aquellos que han presentado complicaciones derivadas de la enfermedad lo cierto es que hasta el 75% de los pacientes necesitarán cirugía en algún momento de la enfermedad, la mayoría de ellos en los 10 primeros años tras el diagnóstico (158).

Al igual que estamos viviendo un cambio en la aproximación médica al tratamiento farmacológico en la enfermedad de Crohn, lo estamos viviendo en el momento del tratamiento quirúrgico en la enfermedad de Crohn, que ya no queda relegado a un “escalón de rescate”, sino que debemos entender que la cirugía forma parte del tratamiento de la EC, en situaciones concretas e individualizadas. Siendo el objetivo principal del tratamiento tanto quirúrgico como médico disminuir la morbimortalidad de los pacientes y procurarles la mejor calidad de vida posible.

Existen situaciones en las que la cirugía continúa siendo una opción necesaria, como es el tratamiento de buena parte de la enfermedad perianal, las estenosis largas sintomáticas, la enfermedad fistulosa, el tratamiento de segmentos intestinales crónicamente inflamados y que no presentan respuesta a otras terapias,

las complicaciones graves y hasta incluso como tratamiento inicial de segmentos inflamatorios cortos y bien delimitados (159). En todos estos escenarios elegir y planificar el momento de la intervención es parte crucial en el manejo del paciente.

Es importante recordar que en el caso de la EC la cirugía no constituye un tratamiento curativo, por lo que las resecciones intestinales deben ser lo más conservadoras posibles, ya que un aumento en la longitud del segmento resecado no se acompaña de una menor probabilidad de recidiva; además la resección quirúrgica debe seguirse del tratamiento médico adecuado para prevenir la recurrencia.

En el caso del tratamiento de la enfermedad perianal, igualmente se trata de un enfoque combinado entre el tratamiento quirúrgico y el médico que lo precederá o acompañará en la mayoría de las situaciones, ya sea en forma de antibioterapia o de inmunosupresión.

En cualquiera de los escenarios en los que se plantee la opción quirúrgica para el tratamiento de la EII, se debe tener en cuenta la complejidad de la misma inherente al tipo de paciente y a la enfermedad, sabiendo que el éxito y la ausencia de complicaciones dependen, entre otros factores, de la experiencia del equipo quirúrgico, por lo que probablemente debiera de ser llevada a cabo por equipos en el seno de unidades especializadas con el volumen suficiente (160).

#### **4.2.5. Biológicos**

##### **4.2.5.1. Fármacos antiTNF**

Con el término de fármaco biológico o biofármaco hacemos referencia a un medicamento que ha sido elaborado con materiales de partida de origen biológico, como los microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, las células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias). Se trata de moléculas mucho más grandes y estructuralmente más complejas que los fármacos de síntesis química.

##### **4.2.5.2. Mecanismo de acción**

EL TNF $\alpha$  es una citoquina con multitud de propiedades proinflamatorias secretada por los linfocitos T (LT) , monocitos y macrófagos estimulados capaz de inducir a los macrófagos intestinales, neutrófilos y fibroblastos y a las células musculares lisas la producción de prostaglandinas, proteasas y otros mediadores solubles que condicionan la inflamación y le daño tisular. La síntesis del TNF  $\alpha$  está inducida a través de la activación de receptores *Toll-like receptor 4* (TLR4). Este receptor es inducido mediante la unión de los lipopolisacaridos de la pared bacteriana de las bacterias Gram negativas con él. La activación de este receptor induce la activación del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) y proteínquinas lo que deriva en un aumento de la proliferación celular y en la diferenciación de los macrófagos así como en la inducción de la expresión de distintas citoquinas proinflamatorias como el TNF $\alpha$ , interleuquina-6 e interleuquina-12. El TNF presenta dos formas distintas, el precursor transmembrana de 26kDa y su forma soluble de 17kDa. Cuando se sintetiza la forma homotrimérica del TNF $\alpha$  se transloca a la membrana celular donde el enzima conversor de TNF  $\alpha$  libera la forma soluble de TNF $\alpha$ . La actividad biológica de esta molécula se encuentra mediada por su unión al receptor de TNF de tipo 1 (TNFR1) y al de tipo 2 (TNFR2) (161). Tras su unión con el receptor, el TNF $\alpha$  inicia la señal pro inflamatoria por la activación de las MAPKs y el NF- $\kappa$ B.

Además el TNF $\alpha$  induce la activación de la caspasa-8 y la apoptosis de células del epitelio intestinal a través de la señal TNFR1 (162), además de inducir cambios en las proteínas de unión de la barrera epitelial en los pacientes con EC (163). Por lo tanto el aumento de la expresión de TNF  $\alpha$  debería mermar la función de la barrera mucosa en los pacientes con EII aumentando la inflamación.

El primer fármaco biológico que apareció en escena en el tratamiento de la EC fue el Infliximab (IFX). El IFX es un anticuerpo monoclonal quimérico humano (75%)-ratón (25%) de tipo IgG1 antiTNF cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición del TNF tanto en la forma soluble como en la que se encuentra unida a la membrana; fue el primero en demostrar su eficacia en el tratamiento de la EC (164, 165) sin embargo, el hecho de presentar en su composición una cuarta parte de origen murino, favoreció el desarrollo de inmunogenicidad contra esta molécula. Con el fin de disminuir la inmunogenicidad que presentaba el IFX por tener parte de ratón, se sintetizó una nueva molécula IgG1 antiTNF totalmente humana, el Adalimumab (ADA), que mostró igualmente su eficacia para el tratamiento de la EC (165, 166) ofreciendo menor tasa de inmunogenicidad secundaria.

El último de los fármacos antiTNF aprobados para el tratamiento de la EC fue Certolizumab (CZT), se trata de un anticuerpo humanizado que carece de la porción Fc de la IgG1 y está pegilado y conjugado con una molécula de polietilenglicol de 40-kDa, cuya eficacia también ha sido demostrada para la EC (167-169).

#### **4.2.5.3. Uso clínico**

La integración de las moléculas antiTNF en la práctica clínica habitual ha supuesto un punto de inflexión en el manejo de los pacientes con enfermedad de Crohn, disponiéndose por primera vez de un fármaco capaz de modificar la historia natural de la enfermedad, induciendo la remisión libre de esteroides y consiguiendo el mantenimiento de ésta a largo plazo. Desde la introducción de estas moléculas como parte del arsenal terapéutico de la EII, hemos avanzado un largo camino en su manejo y utilización, en parte gracias a las experiencias extrapoladas de su uso en

otras patologías autoinmunes (artritis reumatoide y psoriasis). Sin embargo pese a más de una década de utilización de estos fármacos, aún estamos lejos de haber alcanzado el conocimiento íntimo de esta familia de fármacos cuyo uso ha supuesto un cambio tan dramático en la calidad de vida de los pacientes con EC.

En la actualidad, se estima, que aproximadamente un 30% de los pacientes con EII llegarán a precisar del uso de tratamiento antiTNF en algún punto de su enfermedad.

La eficacia de todas estas moléculas en la EII ha sido ampliamente testada como así lo muestran distintos ensayos clínicos randomizados y controlados con placebo, en los que los fármacos antiTNF han mostrado su superioridad frente al mismo. Se han mostrado eficaces en la inducción a la remisión y en el mantenimiento de la misma en pacientes que habían fallado a las terapias convencionales con AZA y esteroides, permitiendo la remisión libre de esteroides a largo plazo. El primer estudio llevado a cabo randomizado, controlado con placebo en el que se comparaban la eficacia de la AZA frente al IFX y al tratamiento combinado fue llevado a cabo en el 2007, demostrándose la superioridad de la terapia combinada frente a cualquiera de las dos líneas en monoterapia (170).

En la actualidad las indicaciones comúnmente aceptadas para el uso de fármacos antiTNF son las siguientes:

- a) Inducción a la remisión:** desde la primera experiencia publicada en 1993 se han publicado numerosos estudios que demuestran la eficacia de IFX y ADA en la inducción a la remisión de pacientes con EC con patrón inflamatorio y fistulizante (164, 165, 171), no así la de del CTZ, que no ha mostrado superioridad frente a placebo en la inducción a la remisión. Además se ha visto que los agentes antiTNF no sólo son eficaces en la inducción a la remisión en pacientes naïve, sino que son una opción terapéutica válida en los pacientes con fracaso a esteroides e inmunomoduladores; este hecho, junto con su rápido inicio de acción en los



pacientes con EC hacen que en la actualidad estén indicados para la inducción a la remisión.

En la enfermedad luminal el primer estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo fue llevado a cabo en 1997 por Targan et al (165) donde se demostró que el IFX en dosis única de 5, 10 20mg/Kg conseguía que el 65% de los pacientes con EC tuviera respuesta clínica a las 4 semanas frente al 17% observado en el grupo placebo ( $p<0.001$ ), alcanzado respuesta completa en un 33% de los casos comparada con el 4% del grupo placebo. No se observó efecto dosis-respuesta y en un 33% de los pacientes que no recibieron nuevas infusiones se observó reaparición de la sintomatología en la semana 12.

Posteriormente se observó que se conseguían mejores tasas de respuesta clínica (69% Vs 59%) y de remisión (43%Vs 28%) en la semana 10 si para la inducción se utilizaban tres dosis (0-2-6 semanas) en lugar de una dosis única. Esta mejoría clínica se correlacionó con la curación mucosa que, en la semana 10, fue superior en los pacientes tratados con tres infusiones.

Recientemente se llevó a cabo el estudio SONIC, el primero en el que se comparaba de forma controlada y aleatorizada el uso de IFX frente a la terapia con AZA y la doble terapia en la inducción a la remisión en pacientes naïve a ambas líneas de tratamiento, con EC moderada-severa, poniéndose de manifiesto que la terapia con IFX es superior a la AZA en la inducción a la remisión y que la terapia combinada con ambos es fármacos es superior a cualquiera de las dos líneas por separado. A pesar de que no existe un estudio similar en el que se compara la eficacia de ADA frente a AZA en la inducción a la remisión, las conclusiones arrojadas por el estudio SONIC (170) pueden ser extrapoladas igualmente para la terapia con ADA.

En el caso de la enfermedad fistulizante el efecto del IFX fue analizado por primera vez por Present et al, comparándose la eficacia de IFX en la enfermedad fistulizante activa y refractaria afrente al tratamiento con antibióticos, aminosalicilatos, prednisona o inmunomoduladores (164) (164); obteniéndose unas tasas de respuesta del 68% en los pacientes tratados con 10mg/kg y de un 56% en el grupo de pacientes tratados con 5mg/kg.

De igual modo que con el IFX, en 2006 se publicó el primer estudio randomizado controlado con placebo en el que se evaluaba la eficacia de ADA en la inducción a la remisión de la enfermedad de Crohn moderada-grave, así como la dosis óptima de ésta, en pacientes naïve a terapia biológica, demostrándose que el ADA a dosis de inducción de 160/80 mg es efectivo en la inducción a la remisión en la semana 4 en un 36% de los pacientes (172).

**b) Mantenimiento de la remisión:** A la vista de los datos obtenidos en los primeros estudios con IFX, en los que se observaba pérdida de respuesta con el cese de tratamiento en pacientes que habían entrado en remisión, se elaboraron nuevos estudios evaluando la eficacia del tratamiento prolongado con IFX en el mantenimiento de la remisión a largo plazo.

El primer estudio del que disponemos fue llevado a cabo por Rutgeerts et al (173) . Consistía en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo a 48 semanas en el que los pacientes con respuesta inicial a la terapia con IFX en una única dosis eran aleatorizados a recibir placebo o 10mg/kg de IFX cada 8 semanas. En la semana 44 se observó una tasa de respuesta del 62% en el grupo tratado con IFX y de remisión de un 53% frente a un 37% y 20% respectivamente en los sujetos del grupo placebo (p=0,012).

Uno de los estudios más importantes en los que se demuestra la eficacia de IFX en la terapia de mantenimiento es el ACCENT I (171) . En este

estudio además de evaluarse la respuesta del tratamiento episódico con IFX se comparó por primera vez las tasas de respuesta entre pacientes que recibían mantenimiento con 5mg/kg y aquellos que recibían 10mg/kg, de forma programada episódica; sin que las diferencias obtenidas en ambos brazos de fármaco activo programado de forma episódica, fueran estadísticamente significativas. Además se observó que el grupo de pacientes que había recibido tratamiento episódico con IFX presentaba mayores tasas de remisión libre de esteroides, menor número de intervenciones quirúrgicas, menor número de hospitalizaciones y mayor tasa de cicatrización mucosa que en el resto de brazos del estudio.

Los estudios ACCENT I y II (171) (174) son considerados los estudios pivotaes en los que se demuestra por vez primera la eficacia del tratamiento con IFX en pacientes con enfermedad luminal y fistulizante; será en la justificación de este trabajo cuando entremos en profundidad en ellos.

Del mismo modo que con el IFX se han llevado a cabo estudios con el ADA que prueban su superioridad frente a placebo. El primer estudio pivotal controlado con placebo y randomizado en el que se intentaba demostrar la eficacia de ADA en el mantenimiento de la remisión fue publicado en 2007 (166) en él se comparaban placebo, con dosis de ADA de 40mg semanales o bisemanales, demostrándose la superioridad de la terapia con ADA frente al placebo, en el mantenimiento de la remisión a la semana 2, con tasas de respuesta de 40%, 47% y 17% con dosis de 40mg semana, 40mg bisemanal y placebo respectivamente; superioridad que seguía existiendo a las 56 semanas con respuestas de un 36%, 41% y 12% respectivamente.

**c) Recurrencia postquirúrgica:** La recurrencia postquirúrgica es prácticamente una norma en la EC. Los trabajos clásicos señalan que entre un 73-93% de los pacientes presentarán lesiones endoscópicas en el neointestino en el primer año tras la resección quirúrgica, cifra que alcanzará el 85-100% de los pacientes al cabo de tres años (175, 176). Estos hallazgos

endoscópicos se corresponderán con una recurrencia clínica del 20-30% de los pacientes en el primer año, con un riesgo del 10% anual en los años subsiguientes.

La cirugía puede considerarse curativa en otras enfermedades inflamatorias del intestino, pero no en la EC. Más del 73% de los pacientes tendrán recurrencia endoscópica al año de la cirugía, hasta un 30% requerirá de una nueva cirugía en los 5 años siguientes y hasta un 50% lo hará en los 10 años siguientes (176, 177).

Pese a los datos tan contundentes de los que disponemos referentes a la recurrencia de la enfermedad, no existe un protocolo estandarizado para el tratamiento profiláctico de la recurrencia postquirúrgica.

El IFX se introdujo en el tratamiento de la recurrencia en 2006, desde entonces ha mostrado excelentes resultados en todos los estudios publicados (178). El grupo de Regueiro publicó un estudio en 2009 en el que randomizó a 24 pacientes con EC que se habían sometido a una resección ileocólica a recibir durante un año tratamiento con IFX o placebo, al final del seguimiento las tasas de recurrencia endoscópica fueron de 84,6% Vs 9,1% respectivamente y la recurrencia histológica fue de 85% Vs 27%. Al finalizar la primera parte del estudio se permitió a los sujetos continuar el tratamiento con IFX en abierto, los sujetos que lo discontinuaron presentaron recurrencia clínica antes de los tres años, mientras que los que seguían bajo tratamiento con IFX se mantuvieron en remisión (179, 180).

Un estudio posterior llevado a cabo por Sorrentino en 2010 mostraba datos igualmente contundentes sobre la eficacia de IFX en la prevención de la recurrencia postquirúrgica (181). El último trabajo publicado en 2016 en el que se evalúa la utilidad del IFX en la prevención de la recurrencia postquirúrgica no encontró diferencias en las tasas de recurrencia clínica frente a placebo en 78 semanas de seguimiento; sin embargo en las tasas de

recurrencia endoscópica fueron menores (22,4% Vs 51,3%) en el grupo tratado con IFX frente al grupo tratado con placebo (182).

Igualmente se han llevado a cabo estudios que evalúan la utilidad del ADA en este escenario, mostrando datos favorables (183, 184) . En 2014 se publicó un estudio en el que se comparaban de forma directa el ADA y el IFX en la prevención de la recurrencia en pacientes sometidos a resección ileocólica, sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recurrencia clínica, endoscópica ni histológica (185).

A la vista está que el tratamiento con antiTNF es efectivo en la prevención de la recurrencia postquirúrgica, sin embargo, no debemos perder de vista que no es un tratamiento exento de efectos adversos, por lo que la indicación en este escenario debe sentarse de forma cuidadosa. Quedando reservado en primera línea para pacientes con muy alto riesgo de recurrencia, que lo requieran por control de una enfermedad perianal compleja o con intolerancia a otras terapias con eficacia probada como prevención de la recurrencia.

#### **4.2.5.4. Factores predictores de respuesta**

Sin embargo pese al éxito que han mostrado estos fármacos en los diferentes estudios y la mejora en la calidad de vida que han supuesto en un gran número de pacientes, lo cierto es que una importante proporción de los pacientes no responde a la terapia de inducción (no respondedores primarios), lo hace de forma parcial o pierde respuesta a lo largo del tiempo (fallos secundarios). Cuanto mayor es nuestra experiencia con estos fármacos, mayor es el conocimiento de su mecanismo de acción y de los factores implicados en la no respuesta o en la pérdida de respuesta por parte de los pacientes, pero desgraciadamente, el mecanismo último por el que unos pacientes pierden respuesta, o no llegan a tenerla en ningún momento mientras que otros logran remisiones mantenidas a lo largo del tiempo es desconocido. A continuación hablaremos sobre aquellos factores que se han visto implicados en la respuesta a antiTNF.

Los factores involucrados en la falta de respuesta al tratamiento antiTNF se han dividido clásicamente en factores clínicos, biológicos y genéticos.

a) FACTORES CLÍNICOS: Existen una serie de factores inherentes al propio individuo que se han visto involucrados en la respuesta al antiTNF.

Se ha puesto de manifiesto que en aquellos pacientes en los que se inicia la terapia biológica en edades más tempranas, la respuesta es mayor; tal vez debido a la duración más recortada en el tiempo de la enfermedad en este grupo de pacientes (186) o la mayor conservación del sistema inmune de los individuos de menor edad (187).

El fenotipo de la enfermedad también se ve implicado en la respuesta al antiTNF, así en aquellos pacientes con afectación ileal exclusiva la respuesta es más pobre que en aquellos que presentan colitis de Crohn. Además aquellos pacientes con estenosis o con cirugías previas mostrarán un pronóstico más desfavorable comparado con los pacientes inflamatorios puros (OR=0,429; 95%) (188).

El hábito tabáquico es otro de los factores implicados en la ausencia de respuesta al antiTNF, se ha visto que los pacientes con tabaquismo activo (más de 5 cigarrillos al día por más de 6 meses) no sólo presentan tasas de respuesta más bajas al antiTNF sino que también presentan mayor probabilidad de recidiva clínica al año; en un estudio llevado a cabo en 2003 por Arnott (189) se vio que la probabilidad de recaída al año era del 100% entre los fumadores, comparada con el 40% en los no fumadores ( $p=0,0026$ ); sin embargo otros estudios no han llegado a datos tan sólidos respecto a la asociación inversa del tabaquismo con la respuesta a antiTNF (190).

b) MARCADORES DE LABORATORIO: marcadores biológicos como la proteína C reactiva (PCR) (191), niveles séricos de distintas citoquinas y la

existencia de antígenos antimicrobianos han sido puestos en relación con la respuesta al antiTNF.

Se ha intentado establecer una relación entre los niveles séricos de TNF circulante previos a la infusión de antiTNF y la respuesta a ésta. En un pequeño estudio realizado a 36 pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante se vio que los niveles séricos elevados de TNF se relacionaban de forma positiva con la respuesta al fármaco (192); sin embargo estudios de mayor envergadura no han confirmado dicha relación, aunque sí la encontraron con el nivel de inflamación previo al inicio del tratamiento antiTNF, mostrando relación positiva con las cifras de PCR (193). Relación confirmada en estudios posteriores. Aunque si la respuesta al antiTNF se debe a las cifras elevadas de PCR o a que en sujetos con niveles elevados de PCR los síntomas sean realmente debidos a la actividad de la enfermedad, es algo que aún permanece sin esclarecer (194).

La relación entre la positividad de los ANCA y ASCA y la respuesta a antiTNF se ha intentado probar en diferentes estudios a lo largo de los años, habiéndose sugerido que en los pacientes con sANCA positivos, existe una relación directa con la respuesta a antiTNF, no objetivada en otros tipos de ANCA (195). Sin embargo estos datos no son homogéneos en todos los estudios realizados, por lo que no se recomienda la monitorización de estos anticuerpos como parte de la práctica clínica habitual.

c) FACTORES GENÉTICOS: el avance en los últimos años en el conocimiento y comprensión de la genética de la EII, ha llevado a la búsqueda de marcadores genéticos capaces de predecir la respuesta al tratamiento antiTNF, con el fin de poder hacer una selección óptima de candidatos a estas terapias. En un reciente estudio del grupo de Panés, se han identificado los genes implicados en la cascada de la inflamación en los sujetos no respondedores a antiTNF (IL1B e IL 17<sup>a</sup>), abriéndose así

nuevos caminos hacia otras posibles dianas terapéuticas en este grupo de pacientes (196).

d) ASOCIACIÓN DE MEDICACIÓN CONCOMITANTE: el papel que los inmunosupresores convencionales juegan en la terapia combinada con antiTNF ha sido largamente estudiado, debido a los potenciales efectos adversos que pueden derivarse del mismo, así como al aumento de los costes que puede conllevar.

En el año 2009 fue publicado por Lichtenstein un subanálisis de los principales estudios pivotaes realizados hasta tal fecha con el uso de antiTNF (ACCENT I, ACCENT II, ACT 1 y ACT 2), en el que concluía que pese a que la administración de doble terapia disminuía la inmunogenicidad de las terapias biológicas, esto no suponía un aumento en la eficacia clínica frente a la terapia biológica por separado en aquellos sujetos que recibían el IFX de forma programada y no “a demanda”. Sugiriéndose así que es más importante el tratamiento de forma programada a la hora de mantener la remisión, que el uso de doble terapia (197).

No tardaría mucho en publicarse el estudio SONIC, publicado en 2010 concluye que la utilización de terapia combinada con IFX y AZA aumenta la eficacia, medida en remisión libre de esteroides y curación mucosa en la semana 26, frente a cualquiera de las dos líneas de tratamiento por separado. Se trata de un estudio doble ciego randomizado y controlado con placebo en el que se randomizó a los pacientes a recibir tratamiento con AZA a dosis de 2,5mg/kg, IFX 5mg/kg 0, 2, 6 semanas y posteriormente cada 8 semanas de mantenimiento o terapia combinada con ambos fármacos, evaluándose la respuesta a la semana 26, con estudio de extensión hasta la semana 50. A la semana 26 un 56,8% de los pacientes que recibían terapia combinada se encontraban en remisión clínica sin esteroides, frente a un 44,4% de los



pacientes que recibían IFX en monoterapia y a un 30% de los que recibían AZA en monoterapia. Se evaluó igualmente la curación mucosa con resultados nuevamente favorables para el grupo de tratamiento combinado con un 43,9% de pacientes con CM frente a un 30,1 y 16,5% respectivamente en los grupos de IFX y AZA (170).

Otros estudios de la misma época sugieren que el beneficio del tratamiento combinado, si bien es cierto al inicio del mismo, se va diluyendo con el avance de la enfermedad, dando de nuevo mayor peso al tratamiento programado que a la doble terapia en el mantenimiento a largo plazo (198, 199).

Por lo tanto en la actualidad no está establecido si resulta más eficaz el tratamiento combinado en el mantenimiento de la remisión de los pacientes con EC. Posiblemente existan efecto sinérgicos y farmacocinéticos asociados al tratamiento combinado con IFX e inmunosupresores. No obstante, son necesarios más estudios que permitan aclarar estas cuestiones, así como cuánto tiempo hay que mantener el tratamiento combinado y cuándo interrumpir la AZA.

Sin embargo en nuestro medio el uso de terapia combinada es una práctica ampliamente aceptada, como así lo pone de manifiesto un registro llevado a cabo en España en el año 2010 en el que se observó que sólo el 5% de los pacientes que estaban con antiTNF lo hacían en monoterapia (200).

- e) INSTAURACIÓN PRECOZ DEL TRATAMIENTO: en estudios sobre la eficacia del antiTNF en Reumatología se había observado que el tratamiento con estos fármacos es más eficaz cuando se administran precozmente, antes de que exista un daño estructural irreversible. Partiendo de esta hipótesis un estudio de GETAID demostró los beneficios de iniciar el tratamiento con IFX de forma precoz (201). Se trata de un

ensayo controlado abierto en 133 pacientes con EC moderada-grave de menos de 4 años de evolución que no habían recibido tratamiento con corticoides o inmunomoduladores. La introducción precoz del tratamiento con AZA asociada a IFX como inducción (estrategia top-down) se mostró superior en términos de remisión libre de esteroides y de cirugía a los seis y doce meses respecto a la estrategia convencional de tratamiento con corticoides, empleando la AZA en caso de resistencia o dependencia de los mismos (estrategia step-up). Por otra parte, la tasa de cicatrización de la mucosa resultó superior en los pacientes con inmunosupresión precoz y la cicatrización mucosa influyó favorablemente en la remisión mantenida a 4 años.

En los últimos años, el conocimiento más detallado de la farmacocinética y farmacodinámica de los antiTNF, unida a la creciente preocupación por la pérdida de respuesta al fármaco en determinados grupos de pacientes, han permitido determinar la importancia de los niveles séricos de fármaco en la respuesta a éste, así como descubrir la existencia de anticuerpos antifármaco y su implicación en los niveles séricos del mismo y por tanto en la respuesta clínica. De tal modo que en la actualidad se considera la inmunogenicidad inherente a las terapias biológicas como el primer factor implicado en la falta/pérdida de respuesta a los antiTNF.

El IFX debido a su naturaleza murina es el fármaco biológico asociado a una mayor tasa de inmunogenicidad, debido a la mayor tasa de formación de anticuerpos antifármaco; éstos pueden neutralizar la función del IFX uniéndose a la fracción murina (Fab) del fármaco impidiendo así su unión a los receptores de membrana, pero también son capaces de incrementar el aclaramiento del fármaco, disminuyendo así la cantidad circulante del mismo, resultando en niveles muy bajos o indetectables, que finalmente llevarán a la pérdida de respuesta al IFX (202, 203).

El desarrollo de anticuerpos antiIFX se ha demostrado en hasta un 60% de los pacientes que reciben esta terapia, pudiendo desarrollarse desde la primera

infusión del fármaco y perdurando niveles detectables de los mismos hasta 1-4,5 años tras la interrupción de la terapia (204).

El problema de la inmunogenicidad de los fármacos antiTNF no estaba descrito en los primeros estudios pivotaes, ha sido la integración de estos fármacos en el tratamiento habitual de los pacientes con EII y el fenómeno observado de la pérdida de respuesta secundaria la que ha llevado a su descripción. El primer trabajo en el que se habla de la formación de anticuerpos antiIFX y de su posible implicación con la evolución de la enfermedad data de 2003 (205) Desde entonces son múltiples los trabajos publicados en los que se asocia el desarrollo de anticuerpos con la disminución de los niveles séricos de IFX y secundariamente con la pérdida de respuesta al tratamiento, la menor duración de la respuesta y la aparición de reacciones infusionales (202, 206-208).

Los potenciales efectos adversos derivados del desarrollo de anticuerpos antifármaco, hacen que este sea un asunto de primordial importancia tanto para los clínicos, como para los pacientes e incluso para las propias industrias dedicadas al desarrollo de estas moléculas dado que su aparición puede hacer más complejo el uso de estos fármacos, empeorar la calidad de vida de estos pacientes y aumentar los costes del tratamiento.

Dado el papel central que juega el desarrollo de anticuerpos antifármaco en la respuesta al mismo, se ha intentado identificar qué factores influyen en la formación de éstos, habiéndose encontrado aumento de la formación de anticuerpos en pacientes con el tratamiento “a demanda” (39% Vs 16% de formación de anticuerpos) (209). En los que además, se ha descrito un mayor aumento en el número de hospitalizaciones y en los requerimientos quirúrgicos (210, 211) . Se ha sugerido en algunos estudios que en aquellos pacientes en los que se administre tratamiento a demanda, el empleo de pre medicación con corticoesteroides pudiera reducir la inmunogenicidad si bien estos datos no se sustentan en una significación estadística (212).

Otro de los factores clásicamente implicados en la disminución de la formación de anticuerpos ha sido la administración de medicación inmunosupresora concomitante, que parece disminuir la formación de anticuerpos, aumentando así la concentración sérica del IFX (170). Hecho que se relaciona con una mejor respuesta al tratamiento tal como se ha demostrado en múltiples estudios (207, 213).

Uno de los primeros estudios de gran envergadura en el que se determinaron concentraciones séricas de fármaco fue el llevado a cabo por Lichtenstein, citado con anterioridad (197), en él, de los pacientes que desarrollan anticuerpos, el 75% no estaban recibiendo terapia concomitante. En el mismo subestudio de los cuatro grandes estudio pivotaes se señala que la cohorte de pacientes con doble terapia incluida en el estudio ACT 2 presentaba concentraciones de IFX más estables a lo largo del estudio que los pacientes en monoterapia, siendo este efecto más evidente en los pacientes que recibían dosis de 5mg/kg de IFX frente a aquellos que recibían dosis de 10mg/kg. Sin embargo, pese a la contundencia de los datos mostrados en estos estudios y en el estudio SONIC, existen autores que se cuestionan si en aquellos pacientes que reciben antiTNF de forma programada, la administración de tratamiento combinado más allá de los seis primeros meses en pacientes con larga evolución de la enfermedad y fracaso previo a tiopurinas, confiere beneficios a largo plazo. Basándose para plantear dicha hipótesis en que los pacientes evaluados en el estudio SONIC eran pacientes naïve a azatioprina y con enfermedad de menos de dos años de evolución (199).

La mayoría de los trabajos publicados coinciden en la existencia de una relación directa entre en desarrollo de anticuerpos y la peor evolución de la enfermedad. Así en sujetos con niveles detectables de IFX se han demostrado menores tasas de colectomía (7% Vs 55%), mayores tasas de remisión clínica (69% Vs 15%) y de mejoría (76% Vs 28%) o remisión endoscópica (27% Vs 8%) (207) que en aquellos sujetos con niveles bajos de IFX. En una revisión sistemática reciente de los estudios en los que se medían los niveles séricos de fármaco, la presencia de anticuerpo y la respuesta clínica publicada por Nanda et al, se concluyó que los

pacientes con presencia de anticuerpos antifármaco presentan menores niveles séricos de IFX y un mayor riesgo de pérdida de respuesta (214).

El tabaquismo activo también se ha visto relacionado con menores concentraciones séricas de fármaco y con mayor incidencia en la formación de anticuerpos, es decir con menor respuesta al tratamiento tal como habíamos señalado con anterioridad (215).

La formación de anticuerpos no es un problema exclusivo del IFX; en el caso del ADA, pese a tratarse de una molécula completamente humanizada también se ha visto formación de anticuerpos, aunque en menor cuantía, yendo de un 2,6% a un 6% en la semana 52-54 de tratamiento según los diferentes estudios (166, 216-218). Siendo los factores implicados con la formación de los mismos, el uso de tratamiento inmunosupresor concomitante y el empleo de una pauta de inducción 160/80/40. Es importante remarcar en este punto que en el caso del ADA la existencia de niveles bajos de fármaco en sangre en las 4 primeras semanas no se correlaciona con la evolución clínica posterior del paciente (219).

Además existen datos que apoyan que en los pacientes en los que ADA se pone tras swicht desde IFX la formación de anticuerpos es mayor que en los pacientes naïve a antiTNF con ADA como primer fármaco; siendo aún mayor en aquellos pacientes que ya habían desarrollado anticuerpos contra el IFX son más proclives a presentar anticuerpos antiADA (220).

Queremos señalar, que no en todos los pacientes en los que se ha identificado una pérdida de respuesta se ha comprobado la existencia de anticuerpos antifármaco. Se ha documentado que entre un 10-60% de los pacientes que pierden respuesta y presentan niveles bajos de IFX no se han identificado anticuerpos antifármaco (202, 210). La explicación a esta observación se basa en dos hipótesis, por un lado en el aclaramiento acelerado de IFX que presentan algunos pacientes y por otro en la baja sensibilidad de algunas de las técnicas para detección de anticuerpos empleadas en los distintos estudios. Así, en un estudio

publicado en pacientes con CU, se vio que hasta el 77% de los pacientes con niveles bajos de IFX en los que no se detectaban anticuerpos en una primera medición se detectaban en un segundo tiempo, fenómeno que se explicó con la existencia de un “periodo ventana” para la detección de anticuerpos (207).

#### **4.2.5.5. Seguridad**

Uno de los aspectos que más preocupa tanto al clínico como al paciente a la hora de prescribir o de recibir un tratamiento es, sin duda, su seguridad. Por desgracia en la mayoría de las ocasiones los datos de seguridad de los que se disponen provienen de los ensayos clínicos, en los que los pacientes distan considerablemente de los pacientes a los que nos enfrentamos diariamente en nuestra práctica clínica. En el caso de las moléculas a los que nos vamos a referir, el tiempo que llevan en el mercado aprobadas tanto para EII como para AR, hace que los datos de los que disponemos no presenten un sesgo tan marcado. Una vez hecha esta salvedad hablaremos de la seguridad de IFX y ADA.

Dividiremos los efectos adversos en cinco grandes categorías: reacciones infusionales, infecciosas, oncológicas, neurológicas, otras.

- a) REACCIONES INFUSIONALES: pueden dividirse a su vez en agudas y tardías en función del periodo de latencia desde la infusión hasta que tiene lugar la reacción infusional (RI). Entenderemos por RI aguda la que suceda en las primeras 24 horas desde la infusión y tardía la que suceda pasado dicho periodo y hasta los 14 días desde la misma. En función de su intensidad las clasificaremos de leves, moderadas o graves.

Las reacciones infusionales agudas generalmente suceden en el momento de la infusión y se manifiestan en forma de taquipnea, dolor torácico, cefalea o fiebre, suelen responder a un enlentecimiento en la velocidad de infusión y a la administración de antihistamínicos, esteroides y paracetamol. Se producen en

un 3-17% de los pacientes, siendo graves, y por tanto obligando a la retirada del tratamiento, sólo en un 0,1-1% de los casos (221).

Las reacciones infusionales tardías son mediadas por mecanismos de hipersensibilidad tipo III, aparecen en forma de mialgias, urticaria, prurito, fiebre, rash, cefalea, artralgias y malestar a los 3-12 días de la infusión y se resuelven sin secuelas con la administración de antihistamínicos, paracetamol y esteroides, no contraindicando nuevas infusiones. Son aún menos frecuentes que las anteriores, presentándose en un 2-3% de los pacientes, y con mayor frecuencia en aquellos en los que ha habido más de 20 semanas entre las dosis de IFX (222).

- b) INFECCIONES: El antiTNF es esencial para combatir las infecciones bacterianas intracelulares; por lo que la susceptibilidad a determinados tipos de infecciones pudiera estar aumentada en los pacientes que reciben este tipo de tratamiento. Pese a esto la incidencia de infecciones en los pacientes tratados con antiTNF en los ensayos clínicos no ha sido superior a las de los grupos de placebo, siendo la incidencia de un 5% de infecciones serias en tratamiento con IFX por todas las indicaciones (incluye AR), resultados similares a los observados con placebo y de un 4% sólo en los pacientes con EC (15).

En un reciente metaanálisis llevado a cabo por un grupo chino evaluando la seguridad y eficacia del ADA, se concluye que no aumenta de forma significativa el riesgo de infecciones graves (223). Datos que ya arrojaba el registro TREAT (224) en el que el único factor independiente que se vio asociado con un mayor riesgo de complicación infecciosa grave o incluso de mortalidad fue el uso de esteroides.

Es importante hacer la salvedad con la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, existiendo consenso unánime (225-227) sobre la necesidad de realizar prueba de tuberculina y profilaxis en caso de ser positiva, previo al tratamiento antiTNF.

c) TUMORES: En efecto del TNF en la carcinogénesis es dual, por un lado participa en la inmunovigilancia y por otro la inflamación es capaz de promover la angiogénesis mediante la síntesis de citoquinas, favoreciendo así la diseminación tumoral. Los datos obtenidos a partir de estudios epidemiológicos realizados en AR sugieren que no hay un exceso de riesgo de padecer un cáncer en los pacientes que están recibiendo tratamiento antiTNF (228). Además el incremento de riesgo de linfoma y de tumor cutáneo no melanocítico observado en los pacientes que se encuentran en tratamiento combinado parece deberse esencialmente, sino exclusivamente, al tratamiento con tiopurinas (229). Esta afirmación está apoyada por los datos obtenidos en los distintos metaanálisis llevados a cabo a tal fin. En 2009 se realizó un metaanálisis en el que se incluyeron 26 estudios con un total de 8905 pacientes en de los cuales un 66% se encontraba bajo tratamiento inmunosupresor concomitante, se encontraron 13 linfomas, lo que supuso una mayor incidencia de la esperada en la población general (6,1 Vs 3,2), si bien es cierto que en este estudio como hemos dicho se incluían pacientes que estaban bajo tratamiento con tiopurínicos (230). Otro metaanálisis llevado a cabo por el grupo de Peyrin-Biroulet en el que se incluyeron 21 ensayos clínicos controlados con placebo para evaluar la seguridad y eficacia del antiTNF en el tratamiento de la enfermedad de Crohn no encontró diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de neoplasias en los grupos tratados que en los grupos control (0,24% Vs 0,39%) (231). Por otro lado el control de la inflamación, disminuye el riesgo de presentar tumores sólidos sobre el órgano diana (232, 233).

Los datos obtenidos a partir del registro TREAT (224) reportan un riesgo de linfoma de un 0,06 por 100 paciente y año en los sujetos que están recibiendo tratamiento con antiTNF comparado con un 0,05 por 100 pacientes año en los que no están recibiendo tratamiento con antiTNF (RR 1,3; 95% CI 0,4-5).

Con estos datos, aunque es difícil realizar una afirmación, parece que el riesgo de linfoma secundario al tratamiento exclusivo con antiTNF no está claramente



aumentado, aunque al asociarse a un segundo inmunosupresor este riesgo aumenta de forma considerable.

d) ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS enfermedades neurológicas: En estudios post comercialización se ha descrito la aparición de enfermedades neurológicas tipo esclerosis múltiple y neuritis óptica, por lo que no está recomendado el uso de antiTNF en pacientes con antecedentes de estas enfermedades o que debuten con clínica sugestiva durante el tratamiento (234).

En 2013 se ha llevado a cabo un estudio en el que se trataba de esclarecer la relación entre los antiTNF y la aparición de efectos adversos neurológicos “de novo” utilizando para ello los efectos adversos comunicados a la “Food and Drug Administration” (FDA). En él se ha destacado el IFX como el segundo antiTNF con mayor número de efectos adversos neurológicos comunicados a la FDA (35,8%  $P=0,008$ ) y la EI como la segunda enfermedad en la que más efectos adversos neurológicos se han descrito, sólo por detrás de la AR. Sin embargo pese a que se han descrito numerosos efectos adversos neurológicos, no se ha podido demostrar una asociación definitiva entre el desarrollo del efecto adverso y la exposición al antiTNF según la escala de Naranjo(235).

e) OTRAS:

- a. Hepatotoxicidad: Se han comunicado una serie de casos de reacciones adversas a nivel hepático en pacientes tratados con IFX, pudiendo acontecer en las primeras dosis o incluso al año de iniciado el tratamiento. Éstos incluyen daño hepático colestásico, colecistitis alitiásica, hepatitis autoinmune, reactivación de VHB.
- b. Cutáneos: el tratamiento antiTNF se ha asociado con gran número de efectos adversos dermatológicos, como infecciones bacterianas o virales, alopecia areata, reacciones granulomatosas, dermatitis atópica, urticaria, linfoma cutáneo. Vitíligo, acné, vasculitis, púrpura...(236, 237) siendo la

mayoría de estas asociaciones en forma de series de casos sin haber quedado suficientemente establecida la relación causa efecto, dado que en la mayoría de los casos comunicados los pacientes estaban tomando medicación concomitante o bien la clínica comunicada podría estar justificada por la propia EII.

Sin embargo en el caso de las reacciones cutáneas psoriasiformes o psoriasis como tal la relación de causalidad si ha sido probada, pese a que el mecanismo por el que se produce no sea del todo conocido. En los últimos años ha habido un incremento en el número de casos de psoriasis comunicados en relación a la terapia con antiTNF. En un estudio multicéntrico realizado en España en el que se incluyó a 1294 pacientes tratados con antiTNF 21 (1,62%) desarrollaron psoriasis, lo que supuso una incidencia del 1,62 (238). En un subestudio del estudio GETAID, de los 562 pacientes tratados con antiTNF un 5% desarrolló lesiones dermatológicas, siendo un 2% lesiones psoriasiformes (239). Las lesiones psoriásicas se han descrito con todos los antiTNF de los que disponemos en la actualidad para el tratamiento de la EII y se ha visto además que en la mayoría de los casos recurren tras el swicht de antiTNF por lo que se considera un efecto adverso de clase del antiTNF.

En cuanto a la presentación clínica de la psoriasis inducida por antiTNF puede debutar desde días hasta años después del inicio del antiTNF, es independiente del tipo de EII y de su comportamiento, el tipo palmo plantar y pustuloso es algo más frecuente que en la población general. Obliga a suspender el tratamiento antiTNF aproximadamente al 40% de los pacientes que la presentan (240).

- c. Desarrollo de auto anticuerpos: La inducción de anticuerpos antiTNF se observó por primera vez en pacientes con AR, (241) desde entonces hemos visto que se trata de un fenómeno relativamente frecuente, estimándose que están presentes entre un 29-53% de los pacientes que han recibido tratamiento antiTNF (242) siendo su aparición menos

probable entre aquellos sujetos que reciban tratamiento combinado (243). Se trata de anticuerpos tipo IgM en su mayoría dirigidos contra el DNA. Afortunadamente pese a la elevada incidencia que presentan entre los pacientes bajo tratamiento antiTNF el desarrollo de Lupus inducido por fármacos (LES-Like) es infrecuente, estimándose su incidencia entre el 0,5-1% según las diferentes series (244, 245) suele afectar con mayor frecuencia al sexo femenino y en la mayoría de las ocasiones no se acompaña de afectación de órganos diana, limitándose la afectación a clínica a afectación articular en forma de artritis, mialgias, serositis y fiebre, que suele desaparecer una vez retirado el tratamiento. Pese a que el uso de moléculas antiTNF pueda inducir un aumento en la producción de auto anticuerpo en pacientes tratados con LES o AR, no hay evidencia de que su uso empeore la evolución de la enfermedad (246).

#### **4.2.6. Nuevas terapias biológicas**

Como acabamos de exponer, pese al enorme avance que ha supuesto el tratamiento con fármacos antiTNF en la EII, aún persisten áreas de mejora dado que desgraciadamente no todos los pacientes responden a esta terapia y un porcentaje considerable de los que lo hacen acaban perdiendo eficacia a lo largo del tratamiento. Por este motivo en el último año hemos asistido al desarrollo de nuevas moléculas con distintas dianas terapéuticas para el tratamiento de la EII.

##### **4.2.6.1. Vedolizumab**

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina  $\alpha_4\beta_7$ , que se expresa mayoritariamente en los linfocitos T colaboradores que migran al intestino. Mediante la unión de  $\alpha_4\beta_7$  de ciertos linfocitos, vedolizumab inhibe la adhesión de estas células a la molécula de adhesión celular de la mucosa 1 (MadCAM-1) pero no a la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), por lo que al contrario de lo que sucedía con

el tratamiento con natalizumab el Vedolizumab se une selectivamente al epitelio intestinal. MadCAM-1 se expresa principalmente en las células endoteliales del intestino y juega un papel crítico en la migración de los linfocitos T a los tejidos del tubo digestivo.

En la actualidad el empleo de Vedolizumab está aprobado tanto para el tratamiento de la CU como de EC en aquellos pacientes que presenten afectación moderada a grave sin respuesta a terapias antiTNF, que hayan perdido respuesta o que sean intolerantes al tratamiento antiTNF.

El GEMINI1 fue primer estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo publicado de tratamiento con Vedolizumab (247) En él se evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento con Vedolizumab en las semanas 6 y 52. En la primera fase se evaluó la respuesta clínica en la semana 6 para ello se incluyó a 374 pacientes aleatorizados a recibir vedolizumab o placebo en las semanas 0 y 2 (300mg/dosis) y a 521 pacientes que recibían de forma abierta tratamiento con vedolizumab en las semanas 0 y 2 evaluándose la respuesta en ambos casos en la semana 6. Aquellos pacientes que habían tenido respuesta en la semana 6 entraban a la fase de mantenimiento en la que se realeatorizaban a recibir tratamiento de mantenimiento con fármaco o placebo cada 4 u 8 semanas hasta la semana 52. Se definió la respuesta como la reducción de al menos tres puntos en el índice de mayo o la disminución del 30% respecto al valor basal y la disminución del sangrado rectal de al menos un punto o valor absoluto en el sangrado rectal de 0-1.

La respuesta en la semana 6 fue de 47,1% y de 25,5% en los pacientes que estaban recibiendo tratamiento con Vedolizumab y placebo respectivamente ( $p > 0.001$ ). En la semana 52 el 41,8% de los pacientes que seguían recibiendo tratamiento con Vedolizumab cada 8 semanas y el 44,8% de los que lo recibían cada 4 semanas estaban en remisión clínica; comparados con el 15,9% de los pacientes que se cambiaron a placebo cada 8 semanas y el 29,1% de los que lo recibieron cada 4 semanas. La existencia de efectos adversos fue similar en ambas ramas de tratamiento.

## **ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN**

El IFX fue el primer agente biológico aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, introduciéndose en la práctica clínica en el 1998 como tratamiento de inducción y mantenimiento para la EC. Diez años más tarde se aprobó el ADA como para el tratamiento de la EC. Desde entonces disponemos de varios ensayos clínicos controlados con placebo en los que se demuestra la eficacia de ambos fármacos tanto en la inducción de la remisión como en el mantenimiento de la misma, sin embargo no existen meta análisis en los que el objetivo primario sea evaluar la seguridad a largo plazo de estos tratamientos.

El primer estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo en el que se evaluó la respuesta a IFX fue el ACCENT I, estudio en el que a los sujetos que habían respondido a una infusión de IFX se les aleatorizada a recibir tratamiento de mantenimiento con IFX a dosis de 5mg/kg 2, 6 semanas y posteriormente cada 8 semanas de mantenimiento hasta la semana 46 o bien a recibir placebo o IFX a 10mg/kg según el mismo esquema. De los 335 pacientes que se enrolaron en el estudio, en la semana 30 el 21% de los pacientes del grupo placebo, el 39% de los pacientes del grupo 5mg/kg y el 45% de los pacientes del grupo de 10mg/kg estaban en remisión clínica. El tiempo medio de pérdida de respuesta fue de 38 semanas. Además en este estudio se evidenció la eficacia de la estrategia de “intensificación” de la dosis en caso de pérdida de respuesta. Entre los pacientes en tratamiento con IFX a dosis de 5 mg/kg que perdieron respuesta se aumentó el tratamiento a 10 mg/kg y de ellos, aproximadamente el 90% alcanzó la remisión (171).

Los grandes ensayos clínicos iniciales también mostraron la eficacia del tratamiento con IFX para la enfermedad fistulosa diseñándose el estudio ACCENT II, un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en el que se incluyó a 306 pacientes con EC y fístulas abdominales o perianales activas al menos en los tres últimos meses. Se les administró IFX a dosis de 5mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, de los 195 pacientes que tuvieron respuesta en la semana 10, fueron realeatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento con IFX o con placebo. Los resultados fueron un 36% de cierre de fístulas en la semana 54 en los pacientes que estaban recibiendo tratamiento con IFX comparados con un 19% ( $p<0,001$ ) en el grupo placebo (174).

Similares estudios a los realizados con el IFX han sido llevados a cabo en el caso del ADA, confirmándose igualmente la superioridad del ADA frente a placebo tanto en la inducción a la remisión como en el mantenimiento de la misma a largo plazo. El primer gran ensayo clínico llevado a cabo fue el estudio CLASSIC-I, en el que incluyó a 299 pacientes con EC moderada-severa y se les randomizó a recibir dosis de inducción de ADA de 160mg/80mg; 80mg/40mg; 40mg/20mg o placebo en las semanas 0 y 2, con el objetivo primario de demostrar mayor tasas de remisión en la semana 4 (definida como CDAI menor de 150 puntos) en los grupos de 80mg/40mg y 160mg/80mg frente a placebo. Los resultados mostraron tasas de remisión en la semana 4 en el grupo de 160/80 y de 80/40 de 36% ( $p=0,006$ ) y de 24% ( $p=0,001$ ) y de 12% en el grupo de placebo, concluyéndose que el ADA es superior al placebo en la inducción a la remisión y que la dosis de 160/80 es superior al resto de las dosis propuestas (172).

Un año después de la publicación de los datos del CLASSIC-I, se publicó el estudio CLASSIC-II con la intención de demostrar la eficacia del ADA en el mantenimiento de la remisión a largo plazo de los pacientes tratados con ADA. Los mismos pacientes enrolados en el estudio CLASSIC-I pasaron al brazo abierto con medicación que formaría el estudio CLASSIC-II recibiendo 40mg de ADA en la semana 0 y 2 del estudio. Los 55 pacientes que permanecían en remisión en la semana 4 volvieron a ser randomizados a recibir ADA 40mg semanales, bisemanales o placebo hasta la semana 52 del estudio. Los resultados obtenidos arrojaron un 79% de pacientes en remisión en la semana 56 en el grupo de 40mg/bisemanal, un 83% en el de 40mg/semana y un 44% en el grupo placebo ( $p<0.05$ ). Concluyéndose que el ADA es un tratamiento efectivo en el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC moderada-grave (217).

Una línea similar a los estudios anteriores siguió el estudio CHARM, estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyó a un total de 778 pacientes a los que se les administró inducción con ADA a dosis de 80mg/40mg en las semanas 0 y 2 para posteriormente aleatorizarlos a seguir

terapia de mantenimiento con placebo, ADA 40mg/semana o ADA 40mg/bisemanal durante 56 semanas. En caso de no respuesta o recaída el paciente pasaba al brazo abierto del estudio en el cual se le administraba ADA 40mg/bisemanal. En la semana 56 los datos de respuesta obtenidos fueron de 12%, 36% y 41% ( $p<0,001$ ) respectivamente. Además se vio que los pacientes que nunca habían discontinuado el tratamiento con ADA presentaban menos tasa de recaídas, menor tasa de cirugías y de hospitalizaciones ( $p<0,05$ ) que aquellos que habían recibido inducción, placebo y terapia de rescate. Así pues se concluyó que la terapia con ADA es eficaz para el tratamiento de la EC moderada grave y que su administración de forma continua presenta beneficios frente a la administración episódica (248).

Tras haber revisado los grandes ensayos clínicos multicéntricos realizados para probar la eficacia de ADA e IFX en el tratamiento de EC, parece claro que son fármacos con eficacia establecida para el tratamiento de esta patología desde hace tiempo; por lo que al lector podría surgirle la siguiente cuestión ¿por qué hacer ahora un estudio de seguridad y eficacia de antiTNF? La respuesta es la que sigue, en este trabajo hemos pretendido llevar a cabo una revisión lo más exhaustiva y sistemática posible de la eficacia y seguridad del tratamiento antiTNF en nuestro centro una vez hemos acumulado una experiencia que consideramos suficiente tanto en número de pacientes como en tiempo de tratamiento, como para poder evaluar dichos parámetros. Pensamos que es cuando ya se ha empezado a andar por un camino, cuando mirar hacia atrás en el mismo permite sacar conclusiones.

La realidad es que hoy por hoy el tratamiento antiTNF se ha convertido en parte del tratamiento habitual de los pacientes con EC, planteándose como una opción más a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad. Sin embargo sabemos que la necesidad o no de recibir este tipo de terapia, así como su indicación y el momento de la enfermedad en el que sea prescrita marcará el pronóstico y el curso evolutivo del paciente. Además, en la mayoría de las ocasiones el tratamiento antiTNF no se prescribe en monoterapia, sino que va acompañado de un segundo inmunosupresor, siendo cada vez un tema más polémico la toxicidad derivada de esta combinación frente al beneficio obtenido de la misma. Además, la pérdida de respuesta y/o la necesidad de swicht a un segundo antiTNF es un problema cada vez más frecuente



en nuestra práctica clínica que nos obliga a intensificar tratamientos a expensas de un elevado coste económico y un incierto coste en lo referente a los efectos adversos, sin que hayamos sido capaces de identificar de forma fidedigna aquellos pacientes con factores de mal pronóstico para responder al fármaco antiTNF.

Por si lo anterior no hiciera suficientemente complejo el manejo de este tipo de fármacos, el momento de su retirada, continua siendo un desafío para el clínico, no existiendo ningún consenso acerca de la duración de la terapia antiTNF; aunque existiendo un acuerdo generalizado sobre la peor respuesta a la reintroducción de este tipo de fármacos.

Así pues, en un panorama en el que el antiTNF continua siendo el último escalón de la terapia farmacológica y a la espera de la llegada de las esperadas nuevas moléculas con distintas dianas terapéuticas, consideramos que revisar esta serie extensa de pacientes y sacar en lo posible conclusiones que nos ayuden a optimizar, manejar y entender mejor el tratamiento antiTNF continúa siendo un trabajo de actualidad.

## **OBJETIVOS**

Los objetivos del presente trabajo son los que siguen:

1. Determinar la eficacia y supervivencia del primer antiTNF en nuestro medio.
2. Determinar la seguridad del tratamiento antiTNF en nuestro medio.
3. Determinar posibles factores predictivos de respuesta al tratamiento antiTNF en nuestro medio.
4. Determinar la eficacia y supervivencia del segundo antiTNF en nuestro medio.
5. Comparar nuestra experiencia con la evidencia disponible.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Para la realización de este trabajo hemos llevado a cabo un estudio descriptivo longitudinal retrospectivo.

## **1. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES DE ESTUDIO**

### **1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Cumplir criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos de EC y que así conste en la historia clínica.
2. Estar en seguimiento en la consulta monográfica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de Hospital Puerta de Hierro y continuar dicho seguimiento más allá del año 2008.
3. Haber recibido tratamiento con, al menos, un fármaco antiTNF a lo largo de la evolución de la enfermedad.

### **1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Estar diagnosticado de CU o CI.
2. No haber recibido tratamiento antiTNF.
3. Haber abandonado el seguimiento en la unidad monográfica antes de 2008.

## **2. RECOPIACIÓN DE DATOS**

Para la búsqueda de pacientes utilizamos el registro ENEIDA (Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa) de los pacientes seguidos en nuestra consulta. En el momento de la búsqueda de nuestros pacientes, se encontraban incluido en dicho registro 1300 pacientes dados de alta en nuestro centro. De estos, 385 pacientes habían recibido tratamiento antiTNF, de los cuales 311 continuaban en seguimiento en la consulta monográfica en 2008 y 206 de ellos

tenían diagnóstico de EC, que fueron los incluidos en el estudio. Los datos adicionales fueron obtenidos mediante la revisión de las historias clínicas.

Los datos recogidos fueron, edad, sexo, tabaquismo, edad al diagnóstico, clasificación de la enfermedad, tratamiento previo con inmunosupresores, cirugías previas al inicio de antiTNF por EC, fecha de inicio de antiTNF, uso concomitante de inmunomoduladores, respuesta al tratamiento antiTNF, necesidad de intensificación, cirugías durante el tratamiento antiTNF, reacciones adversas e infusionales durante el tratamiento antiTNF, infecciones, fin del tratamiento antiTNF.

Se recogieron los datos de forma secuencial en el tiempo, estableciéndose cuatro grupos de pacientes en función del tratamiento antiTNF recibido y del orden del mismo: IFX, ADA, IFX-ADA, ADA-IFX.

Para poder establecer la duración del tratamiento se recogieron las fechas de inicio y de cada fármaco antiTNF recibido. Si continuaban con el tratamiento en el momento de finalizar la recogida de datos, se puso como fecha de fin de seguimiento junio 2013.

### **3. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES**

1. Tabaquismo: se definió como tabaquismo activo el consumo de, al menos, un cigarrillo al día, durante al menos los últimos tres meses. Se definió como ex fumador aquel sujeto que había abandonado el hábito tabáquico al menos 3 meses antes.

Se recogió en forma de variable discreta según tres valores SI, NO, EX

2. Clasificación de la enfermedad: según edad al diagnóstico, localización y comportamiento de la enfermedad según lo establecido en la clasificación de Montreal.

Se recogió en forma de variable continua según la edad (A1, A2, A3), localización (L1, L2, L3, L4, L4), el comportamiento (B1, B2, B3) y la existencia o no de patología perianal.

3. Tratamiento previo con inmunosupresores: definido como los pacientes que habían recibido al menos tres meses de tratamiento inmunomodulador previo al inicio de la terapia con antiTNF en forma de variable dicotómica (SI, NO).

Además se recogió el tipo de tratamiento inmunosupresor de cada paciente dividido en tiopurínicos, MTX, Calcineurínicos y micofenil fenolato. No se consideró la granulocitoaféresis como tratamiento inmunosupresor.

4. Cirugías previas al tratamiento antiTNF: se recogió el número de cirugías que había presentado un paciente en forma de variable ordinal y el tipo de las mismas, dividiéndose éstas en las siguientes categorías:

- 4.1. Resección ileocólica, resecciones ileales que incluyeran la válvula ileocecal, ciego o colon ascendente.
- 4.2. Exploración bajo anestesia, en las que se han incluido todas la cirugías relacionadas con la enfermedad perianal distintas del drenaje de abscesos sin evidencia de enfermedad perianal asociada.
- 4.3. Hemicolectomía izquierda.
- 4.4. Resección ileal, aquellas resecciones de íleon terminal en las que la válvula ileocecal quedaba preservada.

5. Indicación del tratamiento: se establecieron las siguientes categorías:

- 5.1. Enfermedad luminal (EL): englobó a aquellos pacientes con manifestaciones clínicas principalmente dependientes de actividad intestinal.

- 5.2. Enfermedad perianal (EP): pacientes sin clínica luminal, o muy leve con enfermedad perianal dominante.
  - 5.3. Enfermedad fistulosa (EF): pacientes con fístulas distintas de las perianales en el momento de indicación del biológico.
  - 5.4. Manifestaciones extraintestinales (ME): pacientes con clínica extra abdominal no controlada con otras terapias con clínica abdominal en remisión baja actividad.
  - 5.5. Recurrencia postquirúrgica (RQ): pacientes con actividad endoscópica tras la cirugía.
  - 5.6. Reacción adversa a antiTNF previo: aquellos a los que se les cambió en tratamiento por efecto adverso al previo. Se incluyeron también en esta indicación los que presentaron RI.
  - 5.7. Fracaso a tratamiento previo: aquellos que no presentaron repuesta al primer antiTNF. Se incluyeron aquellos que no habían presentado respuesta y aquellos que la habían perdido.  
En algunas partes del análisis de los resultados los pacientes que presentaron reacción adversa o fracaso se incluyeron bajo el epígrafe de swicht.
6. Uso concomitante de inmunosupresores: aquellos pacientes que recibieron terapia combinada.

Se recogió en forma de variable dicotómica (SI, NO) y el tipo de tratamiento se especificó atendiendo a la misma clasificación que en el caso del tratamiento inmunomodulador previo.

7. Respuesta al tratamiento antiTNF: se evaluó según lo reflejado en la historia clínica de los pacientes. Se clasificó en forma de variable discreta según las siguientes categorías:
- 7.1. Completa: aquellos pacientes que permanecieron en remisión clínica, analítica y endoscópica.



- 7.2. Pérdida de respuesta: se incluyeron en este grupo a los pacientes que tras haber presentado respuesta inicial al tratamiento, volvieron a presentar actividad clínica, endoscópica o analítica.
  - 7.3. No respuesta: pacientes en los que en al menos dos vistas consecutivas tras el inicio de antiTNF no se observó mejoría clínica, endoscópica o analítica.
  - 7.4. Parcial: se incluyó en este grupo los pacientes que nunca alcanzaron la remisión clínica o analítica, pero mostraron mejoría clínica, analítica o endoscópica que se mantuvo estable a lo largo del tiempo.
8. Necesidad de intensificación: Se recogió aquellos pacientes en los que se precisó intensificación del tratamiento antiTNF, (SI, NO) reflejándose la fecha de inicio de la intensificación, la respuesta a la misma según los criterios del apartado anterior, el modo de intensificación del fármaco (reducción del intervalo entre dosis o aumento de la dosis) y la fecha de finalización del tratamiento o desintensificación si se produjo.
- Se consideraron candidatos a la intensificación aquellos pacientes con pérdida de respuesta secundaria o respuesta parcial al tratamiento según criterios clínicos, analíticos y/o endoscópicos. La estrategia de intensificación fue determinada según criterio del clínico.
- 9. Cirugías durante el tratamiento antiTNF: se recogió la fecha de la cirugía, el tipo, clasificado de igual modo que las previas al tratamiento antiTNF y el número de cirugías por paciente.
  - 10. Reacciones infusionales: se incluyeron las acontecidas en el contexto de la infusión cuando el fármaco empleado fue en IFX. Se clasificó como variable

dicotómica (SI, NO) y posteriormente se recogió el tipo de reacción y el número de infusiones hasta que tuvo lugar la reacción infusional.

Para su análisis se dividieron en hiperagudas (dolor torácico y/o disnea) y tardías (dermatológicas).

11. Reacciones adversas: Todos los eventos adversos con IFX o ADA que no fueron en el contexto de la infusión. Se dividieron para realizar el análisis en dermatológicas, LES like, Psoriasis y un cuarto grupo denominado otras, formado por las menos frecuentes: alopecia, astenia y neumonitis).
12. Tumores: Se realizó un registro de los tumores diagnosticados en nuestra población.
13. Infecciones: se recogieron las infecciones por las que el paciente necesitó venir a nuestra unidad o hacer uso del Servicio de Urgencias.

Se clasificó en primer lugar como variable dicotómica (SI, NO) y posteriormente según el tipo de infección en las siguientes categorías: reactivación de TBC, sepsis abdominal, VVZ, respiratorias, cutáneas y un sexto grupo comprendido por infecciones del tracto digestivo, infecciones urinarias y Leishmaniasis cutánea.

Además se separaron según si se consideraron graves, es decir, aquellas que requirieron ingreso, o leves, aquellas que fueron manejadas de forma ambulatoria.

14. La eficacia del fármaco fue definida como la supervivencia del mismo en pacientes que habían presentado respuesta mantenida a lo largo del tiempo.

Se evaluó por separado la respuesta al segundo antiTNF en los pacientes en los que se necesitó un cambio de tratamiento biológico.

Se consideró también en este apartado la necesidad de cirugía en los pacientes con antiTNF, comparándose con la necesidad de cirugía de este mismo grupo de pacientes previo al inicio de antiTNF.

15. La seguridad fue medida en términos de ausencia de efectos adversos, infecciones o patología maligna.

#### **4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para las variables continuas se calcularon utilizando estadísticos de tendencia central y de dispersión como la media, la mediana y la desviación estándar. Para las variables categóricas se calcularon los porcentajes. Las comparaciones entre variables se llevaron a cabo mediante el test de la  $\chi^2$ . Se utilizaron intervalos de confianza al 95% estableciéndose la significación estadística para valores de  $p < 0,05$ .

Para el análisis de las funciones de supervivencia se utilizó la curva de Kaplan Meier.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SPSS para Windows versión 21.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

## **RESULTADOS**

## 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

En el momento de la recogida de datos se seguían en nuestra unidad 1401 pacientes con EII. Se incluyeron en el estudio 206 pacientes con enfermedad de Crohn, que habían recibido tratamiento antiTNF en algún momento de su evolución o que continuaban recibéndolo en diciembre de 2013, lo que suponía un 14,7% de la cohorte de pacientes con EII seguidos en nuestras consultas en aquel momento. Se fijó como fecha de fin de seguimiento el 30 de junio de 2014.

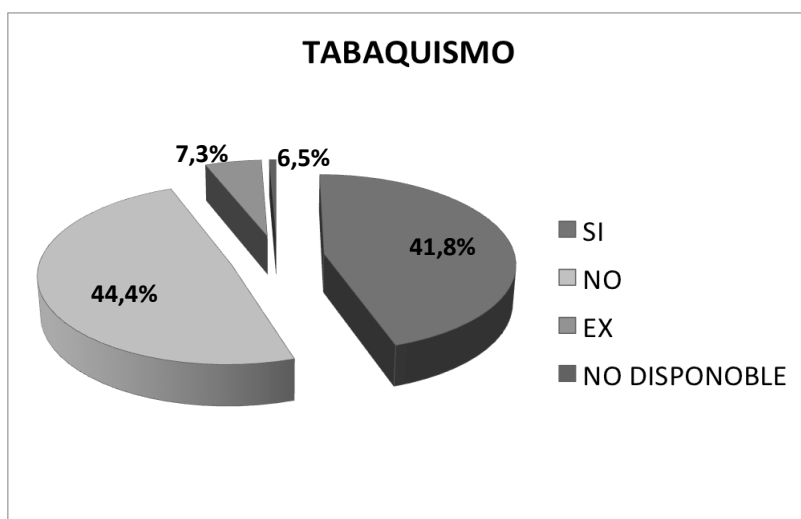
Se dividió el seguimiento de los pacientes en “enfermedad previa al antiTNF” y “enfermedad con antiTNF” divida a su vez en el primer y el segundo antiTNF con las mismas variables de estudio explicadas en el apartado anterior.

De los 206 pacientes incluidos 109 eran hombres (52,91%) y 97 mujeres (47,09%).

La edad media al diagnóstico fue de 29,9 años (2-67) con una desviación estándar de 11,98 y una mediana de 27 años.

La media en años de evolución de la enfermedad hasta el final del seguimiento fue de 16,3 años (2,33-54,12), con una desviación estándar de 9,6 y una mediana de 16,1. El tiempo medio de evolución de la enfermedad previo al inicio del primer antiTNF fue de 10,6 años (0-49), con una mediana de 8,7 años y una desviación estándar de 9,48.

Cumplían criterios de tabaquismo un 40,78% (84), de ex tabaquismo un 9,71% (20) y nunca habían fumado un 44,66% (92) de los pacientes. En un 4,85% (10) no se pudo disponer del dato. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con historia de hábito tabáquico y los que nunca lo tuvieron ( $p=0,64$ )



Atendiendo a la clasificación de Montreal, los datos fueron los siguientes:

MONTREAL	n	%
A1	20	9,85
A2	146	71,92
A3	40	19,70
B1	100	49,26
B2	63	31,03
B3	43	21,18
L1	76	37,44
L2	31	15,27
L3	98	48,28
L4	1	0,49
Lx-4	12	5,91
p	78	37,68

## 2. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD PREVIA AL INICIO DE TRATAMIENTO antiTNF

En esta apartado mostramos el curso de la enfermedad de nuestros pacientes antes del inicio del tratamiento antiTNF reflejando para ello la cantidad de pacientes que habían recibido terapia inmunosupresora previa y la necesidad de cirugía de nuestros pacientes.

### 2. 1. TRATAMIENTOS INMUNOSUPRESORES

En nuestra muestra el 67% (138) de los pacientes habían recibido tratamiento inmunosupresor previo, el 30,1% (62) no había recibido inmunosupresores en ningún momento de su enfermedad y en un 2,9%(6) de los pacientes el dato no estaba disponible. El tipo de tratamiento inmunosupresor recibido fue:

INMUNOSUPRESOR		n	%
<b>TIOPURINAS</b>		<b>134</b>	<b>95,72</b>
	6MP	30	21,43
	AZA	104	74,29
<b>CALCINEURINICOS</b>		<b>7</b>	<b>5</b>
	CyA	3	2,14
	FK	4	2,86
<b>MMF</b>		<b>2</b>	<b>1,43</b>
<b>METOTREXATO</b>		<b>4</b>	<b>2,86</b>

**Distribución tto IS**

Un 61,7% de los pacientes estaban en tratamiento combinado con el primer antiTNF. En los pacientes que realizaron un swicht a un segundo antiTNF, un 52,5% de los pacientes mantuvo la terapia combinada.

El tiempo medio de evolución de la enfermedad previo al inicio del primer tratamiento inmunosupresor fue de 7,9 años (0,8-35), con una mediana de 5 años y una desviación estándar de 8,36.

De los 138 pacientes que había recibido IS, 59 de los pacientes presentaron una reacción adversa, lo que supuso un 42,85% del total de pacientes. La reacción adversa observada con mayor frecuencia fue la pancreatitis aguda (PA), que supuso un 30,51% del total, seguida de las reacciones de hepatotoxicidad con un 28,81%, intolerancia digestiva y mielotoxicidad con un 16,95% cada una de ellas y por último casos de nefrotoxicidad, flu-like, LES-like y dermatitis suponiendo cada uno de ellos un 1,65% del total. De ellas fueron consideradas graves y conllevaron por tanto a la retirada de la inmunosupresión un 71,19%, manteniéndose el tratamiento inmunosupresor en el 28,82% restante de los casos. Es decir, del total de pacientes tratados con inmunosupresores, en un 30% de los pacientes hubo que suspender el tratamiento por efectos adversos derivados de su uso.

En cuanto a la distribución por el tipo de inmunosupresor las tiopurinas fueron el grupo que mayor número de efectos adversos presentó suponiendo el 98,30% de todas las reacciones adversas, habiendo tenido lugar sólo un caso de nefrotoxicidad en relación con la administración de tacrolimus y sin haberse registrado reacciones adversas en los pacientes tratados con MTX.



TIPO	n	%
<b>Pancreatitis aguda</b>	18	30,51
<b>Intolerancia digestiva</b>	10	16,95
<b>Hepatotoxicidad</b>	17	28,81
<b>Mielotoxicidad</b>	10	16,95
<b>Nefrotoxicidad</b>	1	1,65
<b>Flu-like</b>	1	1,65
<b>LES-like</b>	1	1,65
<b>Dermatitis</b>	1	1,65
	<b>59</b>	<b>100</b>

### Reacciones adversas con IS

## 2.2. CIRUGÍAS PREVIAS AL TRATAMIENTO antiTNF

Se llevó a cabo la recopilación de todas las cirugías que habían presentado los pacientes previo al inicio del tratamiento antiTNF.

El número total de intervenciones quirúrgicas observadas en nuestra muestra previas al inicio de tratamiento antiTNF fue de 191, que afectaron a 115 pacientes; lo que supone que un 55,8% de los pacientes de nuestra muestra fueron sometidos a cirugía, de los cuales un 24,8% tuvieron más de una cirugía. La distribución por tipo de cirugía fue:

TIPO DE CIRUGÍA	n	%( sobre n=191)
Resección ileocólica	105	55,0
EBA	57	29,8
Hemicolectomía	6	3,1
Resección colónica	6	3,1
Resección ileal	6	3,1
Apendicectomía	3	1,6
Resección yeyunal	3	1,6
Colectomía subtotal	2	1,0
Colectomía	2	1,0
Resección de recto	1	0,5
	<b>191</b>	<b>100</b>

### Tipo de cirugía

El tiempo medio desde el diagnóstico hasta la primera cirugía fue de 4,5 años (0-26,1), con una mediana de 2,1 años y una desviación estándar de 6,6 años.

Separando a las exploraciones bajo anestesia (EBA) por enfermedad perianal del resto de las cirugías, el tiempo medio para las EBA fue de 6,9 años (0-20), con una mediana de 6 años y una desviación estándar de 5,9. En el caso del resto de cirugías el tiempo hasta el primer acto quirúrgico fue de 6,2 años (0-26,1), siendo la mediana de 5,9 años y la desviación estándar de 6,8.

	MEDIA	DE	MIN	MAX	MEDIANA
Resto de Qx	4,9	6,5	0,0	26,1	2,0
EBA	6,9	5,9	0,0	20,0	6,0
Total general	5,4	6,4	0,0	26,1	3,8

### Tiempo (años) hasta cirugía: EBA vs cirugía mayor

El tiempo medio desde el diagnóstico hasta la segunda cirugía fue de 1,4 años (0-11,6), con una mediana de 9,9 años y una desviación estándar de 32,2. Es decir en nuestros pacientes aquellos que precisaron de una segunda cirugía lo hicieron de forma precoz respecto de la primera.

El tiempo medio hasta la tercera cirugía fue de 13,8 años (8,1-19,4) con una mediana de 13,2 y una desviación estándar de 9,34.

Intentamos establecer la relación entre el estatus de fumador y la necesidad de cirugía, observando que el 51,4% de los pacientes que habían precisado cirugía en algún momento de la evolución tenían historia de tabaquismo y un 49% no eran fumadores sin que estas diferencias resultaran estadísticamente significativas ( $p=0,65$ ).

### 3. TRATAMIENTO antiTNF

Se trata del apartado más importante en nuestros resultados. En este punto mostraremos los datos obtenidos en la seguridad y eficacia del tratamiento antiTNF en nuestra población. Para el análisis de seguridad expondremos los efectos adversos, reacciones infusionales y las infecciones registradas en nuestra muestra, intentando establecer relación de las mismas con diferentes factores. En el análisis de eficacia nos centraremos principalmente en la respuesta al tratamiento obtenida, la necesidad de cirugía a lo largo del seguimiento y la duración del tratamiento. En el análisis de eficacia intentaremos establecer la relación de los puntos antes citados con el empleo de tratamiento IS concomitante, el tipo de fármaco empleado, el estatus de naïve al biológico, el tabaquismo y el tiempo de evolución de la enfermedad.

#### 3.1. INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO antiTNF

La distribución según los sexos en la elección del primer tratamiento antiTNF fue la siguiente, de los 82 pacientes que eligieron ADA como primer fármaco, un 58,54% de éstos eran hombres y un 41,46% mujeres. De los 124 pacientes en tratamiento con IFX como primera línea, un 49,19% fueron hombres y un 50,81% mujeres.

			ADA		IFX	
SEXO	n	%	n	%	n	%
Hombre	109	52,91	48	58,54	61	49,19
Mujer	97	47,09	34	41,46	63	50,81

**Distribución por sexos primer anti TNF**

Dividimos las indicaciones de tratamiento biológico en enfermedad luminal (EL), enfermedad fistulosa (EF), manifestaciones extraintestinales (ME), enfermedad perianal (EP), recurrencia postquirúrgica (RPQ) y swicht de antiTNF por el motivo que fuera.

En todas las indicaciones se ha considerado aquella manifestación clínica que predominaba sobre el resto en el momento de iniciar en biológico.

En la indicación de RQ se incluyen aquellos pacientes en los que se instauró el antiTNF tras evidencia de lesiones endoscópicas o radiológicas relevantes tras la cirugía.; es decir, como tratamiento de una recurrencia diagnosticada.

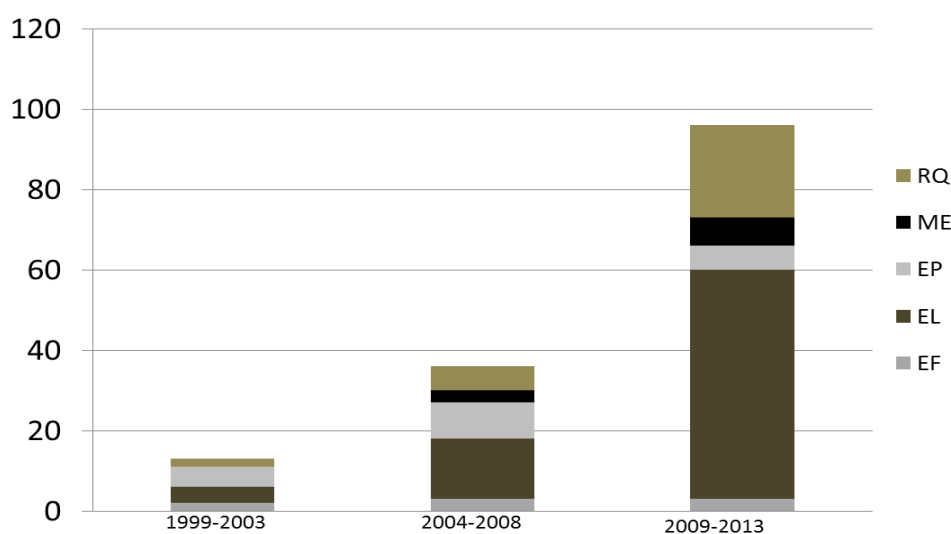
En nuestra serie se indicó un total de 267 tratamientos biológicos. Del total de indicaciones la EL supuso el 41,57% del total, en segundo lugar la RPQ supuso un 20,22%, seguido del swicht a un segundo antiTNF que supuso un 14,23% de las indicaciones, posteriormente la EP supuso un 12,73%, seguidas en último lugar de la ME y la EF que supusieron tan sólo el 5,62% cada una de ellas. En cuanto a los pacientes que hicieron un swicht, en 68,42% lo hizo de IFX a ADA y el 31,58% de ADA a IFX.

### **3.1.1. Indicación del primer tratamiento antiTNF**

La indicación observada con mayor frecuencia en la prescripción del primer antiTNF fue también la EL, que supuso un 50,00% de las indicaciones, seguida de la RPQ con un 20,87% de las indicaciones, tras éstas la EP supuso el 15,53% del total, las ME y la EF supusieron cada una un 6,80%. Dividido por tipo de fármaco, el IFX fue prescrito como primera línea en 124 pacientes, siendo igualmente la enfermedad luminal la responsable del 41,94% de las indicaciones. El ADA fue elegido en primera línea por 82 pacientes (39,81%), siendo igualmente la enfermedad luminal el principal motivo de prescripción, con un 61,12% de las prescripciones.

INDICACIÓN		ADA	IFX	n	% (sobre n)	% (sobre indicación)	ADA % (sobre n)	ADA % (sobre indicación)	IFX % (sobre n)	IFX % (sobre indicación)
EF		3	11	14	6,80		3,66		8,87	
ME		7	7	14	6,80		8,54		5,64	
EL		51	52	103	50,00		61,12		41,94	
	EL			82		79,61		90,19		71,15
	EL+EF			7		6,79		3,92		9,61
	EL+EP			7		6,79		0,00		13,46
	EL+ME			5		4,85		5,88		3,84
	EL+EF+ME			1		0,97		0,00		1,92
EP		4	28	32	15,53		4,88		22,58	
RQ		17	26	43	20,87		20,73		20,97	
	RQ			38		88,37		100,00		80,76
	RQ+EF			1		2,32		0,00		3,84
	RQ+EP			3		6,97		0,00		11,53
	RQ+ME			1		2,32		0,00		3,84

A pesar de que la EL ha supuesto de manera continuada la principal indicación para el empleo del primer tratamiento antiTNF, el porcentaje del total de indicación a lo largo del tiempo ha variado tanto en ésta como en el resto de las indicaciones, siendo el tratamiento de la recurrencia postquirúrgica establecida la que mayor aumento ha experimentado a lo largo del tiempo.



**Evolución de la indicación primer antiTNF**

### 3.1.2. Indicación del segundo tratamiento antiTNF

En nuestra muestra 61 pacientes precisaron de un segundo tratamiento antiTNF, de los cuales 18 tratamientos fueron cambios de ADA a IFX y 43 de IFX a ADA.

En cuanto a las indicaciones de prescripción del segundo antiTNF, los grupos en los que fueron divididas las indicaciones de tratamiento presentan discretas variaciones respecto a la anterior. Incluimos aquí dos nuevas categorías, el fracaso al tratamiento previo (FR) y la intolerancia/o reacción adversa (INT/RA) al primer

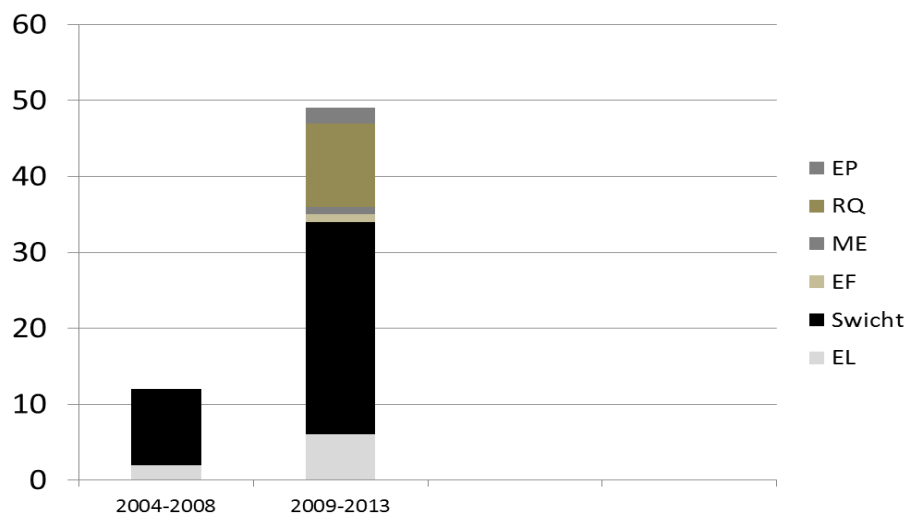
biológico. Teniendo en cuenta estas nuevas clasificaciones, fue el FR o las RA las principales indicaciones para el segundo tratamiento biológico, representando un 36,07% y un 26,23% de los casos respectivamente; o lo que es lo mismo, el swicht de un tratamiento biológico al segundo por pérdida/falta de respuesta o bien por aparición de reacciones adversas supone más de la mitad del total de indicaciones para el segundo antiTNF en nuestra muestra. La RQ supuso el 18,03% de los casos, la reaparición de actividad luminal tras un periodo prolongado de remisión, libre de tratamiento, (EL) supuso 105 el 13,11%, seguida de la EP con un 3,28% de los casos y por último las ME y la EF supusieron sólo el 1,64% de los casos cada una de ellas.

INDICACIÓN			n (61)	n (sobre indicación)	% (sobre n)	% (sobre indicación)
EF			1		1,63	
ME			1		1,64	
EL			8		13,11	
	EL+EP			1		12,50
EP			2		3,28	
RQ			11		18,03	
FR			22		36,07	
	FR ADA			11		50,00
	FR IFX			11		50,00
RA			16		26,23	
	RA ADA			1		6,25
	RA IFX			12		75
		RI IFX		3		18,75

### Indicación segundo antiTNF



Con el paso del tiempo el motivo de indicación del segundo tratamiento antiTNF también ha experimentado cambios, tal como veíamos con el primero, siendo siempre la principal el swicht al segundo biológico y apareciendo en los últimos años la RQ en este escenario como una de las principales indicaciones:



**Evolución de la indicación segundo  
antiTNF**

## 3.2. REACCIONES ADVERSAS

En este apartado daremos los resultados de todos los eventos adversos relacionados con el uso de antiTNF recogidos en nuestra serie. Tal como apuntamos en los métodos, en el caso de las acontecidas con el uso de IFX, hemos diferenciado las reacciones infusionales (RI), de aquellos efectos adversos no directamente relacionados con el momento de la infusión.

### 3.2.1. Reacciones infusionales

En total en nuestra serie se administraron 3544 dosis de IFX, de las cuales en 18 (0,51%) hubo una reacción infusional. El número medio de infusiones hasta que se produjo la RI fue de 4,17 (1-19), con una mediana de 3 y una desviación estándar de 15,85.

Sólo una RI se produjo en un paciente que recibía IFX como swicht, el resto se produjeron en pacientes naïve para tratamiento antiTNF.

Las RI registrada en nuestra serie, como muestra el siguiente gráfico, se distribuyeron de la siguiente forma: el 50% de las RI fueron hiperagudas (dolor torácico y/o disnea). El otro 50% estuvo representado por la enfermedad del suero y reacciones adversas de carácter dermatológico en el contexto de la infusión (prurito, eritema/eczema).



Once de los pacientes (61,11%) estaban con tratamiento combinado con tiopurinas cuando presentaron la RI. Sólo uno de ellos, en el que el tratamiento con IFX era el segundo antiTNF, presentó la RI estando con el tratamiento intensificado.

La medicación se suspendió en 17 de los casos de RI, manteniéndose sólo en una tipo dermatológica (prurito). De los pacientes en los que se suspendió, se realizó un swicht a ADA en 12 de ellos.

### 3.2.2. Reacciones adversas

En este apartado hemos contemplado las reacciones adversas derivadas del tratamiento biológico, sin tener en consideración las complicaciones tumorales ni infecciosas.

De los 206 pacientes tratados con antiTNF en nuestra serie, 25 (12,13%) presentaron reacciones adversas. Un 84% de ellas tuvieron lugar en el tratamiento con el primer fármaco antiTNF. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron las dermatológicas: 8 pacientes presentaron lesiones eccematosas y/o pruriginosas en relación con la medicación, se registraron 4 casos de psoriasis asociada con el empleo de antiTNF y un caso de alopecia que ocasionó valoración por parte de dermatología. Las siguientes RAM en frecuencia fueron reumatológicas, con dos pacientes a los que se les diagnosticó de sd Lupus-like y otros dos que cumplieron criterios diagnósticos clínicos y serológicos de lupus eritematoso sistémico. El resto de las RAM registradas fueron cuadros de astenia severa en relación con la administración de medicación y una neumonitis descamativa.

Divididas por el tratamiento, con el primero se observaron 21 reacciones adversas y con el segundo 4.

Según el tipo de fármaco, de los pacientes que presentaron reacciones adversas con el primer tratamiento, un 47,6% lo hizo con IFX y un 52,4% con ADA. Lo que supuso un 6,9% de los pacientes tratados con IFX y un 18,3% de los tratados con ADA ( $p=0,01$ ). De las RAM observadas con el segundo tratamiento, un 25% fueron con IFX y un 75% con ADA ( $p=0.8$ ), lo que supuso un 6,3% de los pacientes tratados con IFX como segundo biológico y un 7,3% de los pacientes tratados con ADA como segundo biológico.

En cuanto al tratamiento inmunosupresor concomitante no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de RAM en el primer ni

en el segundo tratamiento biológico. El hecho de recibir el tratamiento intensificado tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de RAM.

Divididos por el tipo de fármaco tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cada tipo de reacción.

TIPO DE RAM	ADA	IFX	TOTAL (n=25)	% (n=25)
Alopecia		1	1	4
Astenia		1	1	4
Dermatológicas	2	6	8	32
LES-like		5	5	20
Neurológica	2		2	8
Psoriasis	3	1	4	16
Toxicodermia		1	1	4
Neumonitis		1	1	4
Otras	1	1	2	8

### Reacciones adversas

### 3.3. INFECCIONES

Tal como hemos explicado en el apartado de métodos los datos de las infecciones encontradas en nuestra serie de pacientes se limitan a aquellos con infecciones graves que han requerido de valoración por parte de nuestro servicio o valoración en el servicio de urgencias y de tratamiento antibiótico y/o ingreso.

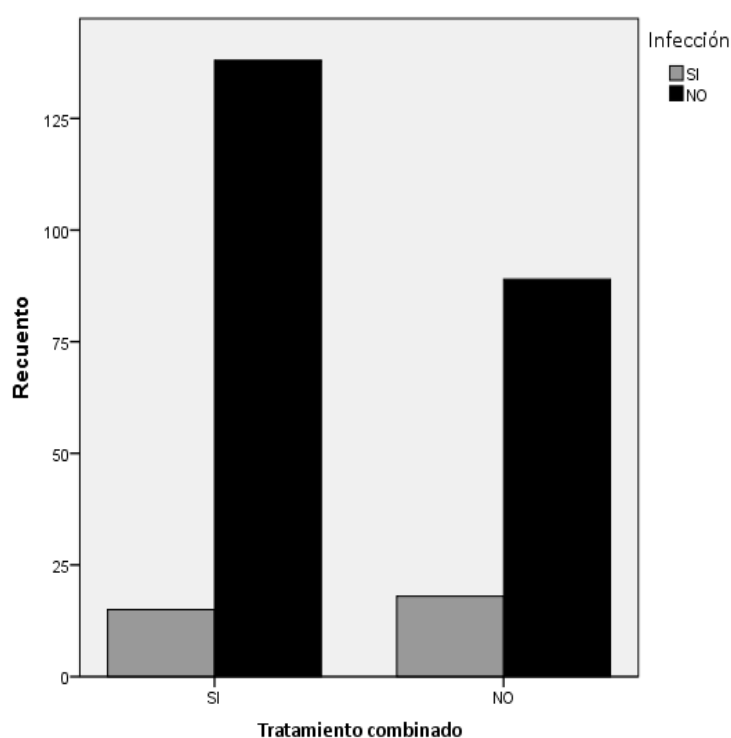
En nuestra serie observamos un total de 33 infecciones, lo que supuso una infección grave en aproximadamente la octava parte (12,4%) de los tratamientos. Ninguno de los pacientes presentó dos infecciones. La edad media en el momento de la infección fue de 38,43 años (58,48-20) con una mediana de 35,85. Atendiendo a la localización de la enfermedad, los que presentaban localización ileocolónica de la enfermedad (L2) fueron los que presentaron esta complicación con mayor frecuencia (45,45%), seguidos de aquellos que presentaban localización ileal exclusiva (L1) que supusieron un 33,39%. En cuanto al fenotipo de la enfermedad, aquellos con comportamiento inflamatorio fueron en los que se presentó infección con mayor frecuencia (60,6%), seguidos del fenotipo estenosante (24,24%) y en último lugar de aquellos con fenotipo perforante.

El tiempo medio desde el inicio del tratamiento biológico hasta el momento de la infección fue de 1,89 años (0,08-8,42), con una mediana de 1,03 y una desviación estándar de 2,13. En el caso de las infecciones presentadas durante el primer tratamiento biológico la media hasta que se produjo fue de 1,4 años (0,6-8,4) con una desviación estándar de 2,06 y una mediana de 0,85 años. En los que presentaron infecciones en el segundo tratamiento esta media fue menor, 0,75 años (0,2-3,91) con una mediana de 1,67 y una desviación típica de 3,95.

El 45,45% de los pacientes que presentaron este tipo de complicación estaban recibiendo tratamiento combinado en el momento de la infección (RR 1,08; OR 0,58; (0,25-1,12)  $p=0,07$ ), es decir, estar recibiendo tratamiento combinado no

se asoció de manera estadísticamente significativa con el hecho de padecer infecciones, aunque sí se observa una tendencia en la presencia de infecciones con la doble terapia.

Debido al carácter retrospectivo del trabajo, no se han podido obtener datos fiables de cuántos de estos pacientes recibían esteroides en el momento de presentar la infección, por lo que este dato no ha sido analizado. Si disponemos del dato de la corticodependencia previa en estos pacientes, que fue de un 66,66% del total de los que presentaron algún tipo de infección seria, por lo que se puede inferir que las dos terceras partes de los pacientes que han tenido una complicación infecciosa, habían recibido esteroides a dosis altas de forma prolongada.



### Infecciones

Las infecciones observadas con mayor frecuencia fueron las del tracto urinario, que supusieron un 21,21% del total, les siguieron en frecuencia las infecciones respiratorias con un 15,15%, el tercer lugar lo ocuparon los abscesos

intraabdominales que supusieron un 12,12%, la infecciones por enteropatógenos, la infección por virus varicela zóster y las infecciones de la piel supusieron cada una de ellas un 9,09% del total; se observaron además dos casos de leishmaniasis (uno cutáneo y otro sistémico), que supusieron en 6,06%, misma proporción que los casos de infección sistémica (sepsis). Por último hubo un caso de TBC, otro de mononucleosis, una infección por herpes simplex tipo II y una infección ORL, que supusieron cada uno de ellos un 3,03%.

TIPO			TOTAL	%
Absceso intraabdominal			4	12,12
	Psoas	1		
Piel			3	9,09
	Celulitis	2		
	Absceso cutáneo	1		
Enteropatógenos			3	9,09
	Salmonella	2		
	Campylobacter	1		
ORL			1	3,03
Respiratoria			5	15,15
Herpes			1	3,03
VVZ			3	9,09
ITU			7	21,21
Leishmaniasis			2	6,06
	Cutánea	1		
	Sistémica	1		
Sepsis			2	6,06
	Abdominal	1		
	Cutánea	1		
TBC			1	3,03
Mononucleosis			1	3,03
TOTAL			33	100

### Infecciones

Distribuidas por el tipo de fármaco, bajo tratamiento con IFX tuvieron lugar 14 procesos infecciosos (42,22%) de los cuales el 64,3% recibía tratamiento combinado. Bajo tratamiento con ADA se registraron 19 (57,57%) infecciones de las cuales el 31,6% recibía tratamiento combinado.



### 3.4. ENFERMEDAD TUMORAL

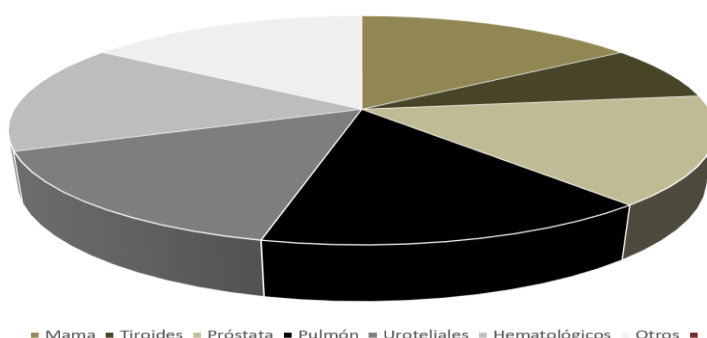
En nuestra cohorte se diagnosticaron un total de 15 tumores (sólidos y hematológicos), excluidos los tumores colónicos, en pacientes con antecedentes de tratamiento con antiTNF o con tratamiento activo. Esto ha supuesto un 5,62% respecto al total de tratamientos administrados. El tiempo medio que recibieron antiTNF previo al desarrollo del tumor fue de 296 días, con una mediana de tratamiento de 775 días y una desviación estándar de 1013 días. La edad media al diagnóstico del tumor fue de 51, 5 años (35-67).

En el momento del diagnóstico del tumor el 53,3% de los pacientes recibían aún antiTNF; de los cuales un 37,5% lo hacía junto con tiopurinas ( $p=0,06$ )

El riesgo relativo en nuestros pacientes bajo tratamiento antiTNF comparados con los que no recibieron antiTNF en ningún momento de la evolución de la enfermedad y sí desarrollaron un tumor fue de 1,43 (-1,46-4,82) ( $p<0.05$ ), incluyéndose también aquellos que recibían tratamiento con IS. Considerando sólo el tratamiento activo con antiTNF en monoterapia en el momento del diagnóstico del tumor, el RR fue de 0.49 (1.36-0.18,  $p<0.05$ ).

Tan sólo un paciente presentaba tabaquismo activo en el momento del diagnóstico del tumor y 4 de ellos eran ex fumadores.

Los resultados distribuidos por tipo de tumor se expresan en la siguiente gráfica:

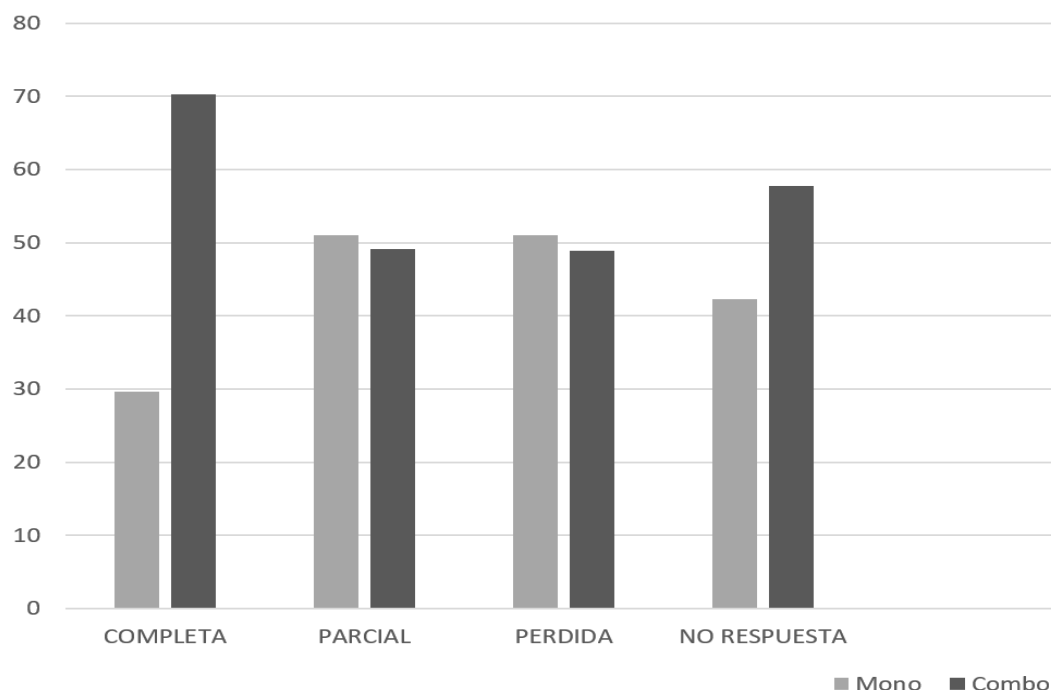


### 3.5. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

En este apartado analizaremos la respuesta observada al tratamiento antiTNF, dividiéndola para ello en cuatro grupos: completa, parcial, pérdida, no respuesta. Intentaremos establecer la relación de la misma en función de si reciben o no tratamiento combinado así como con el tipo de tratamiento recibido.

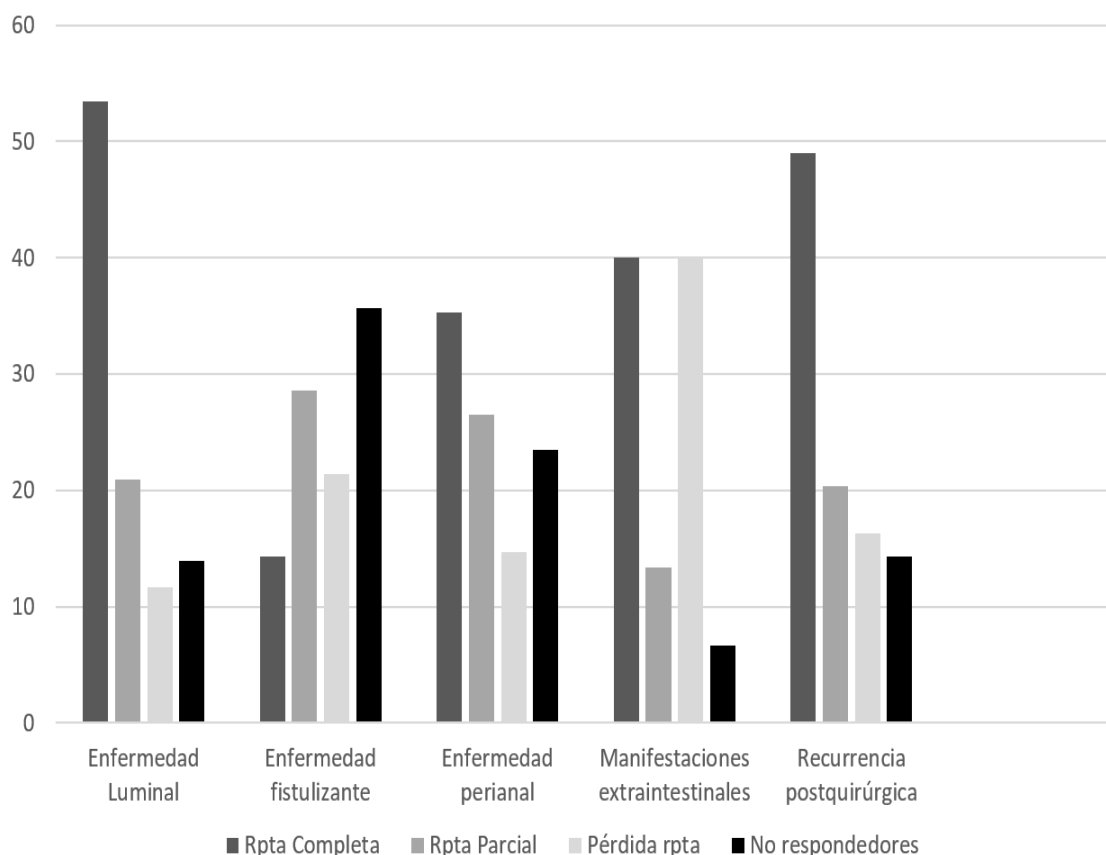
En primer lugar mostraremos los datos de total de tratamientos administrados y posteriormente los resultados obtenidos con el primer y segundo tratamiento de forma individualizada.

Del total de tratamientos administrados, se obtuvo respuesta completa en 44,36% de los pacientes, respuesta parcial en un 20,67%, pérdida en un 17,67% y fueron no respondedores primarios un 16,92%. Comparando las tasas de respuesta entre los sujetos en doble terapia y los sujetos sin IS, los datos que obtuvimos fueron los siguientes: el 70,33% de los pacientes con respuesta completa estuvieron en terapia combinada, lo que supuso un 50% de posibilidades de respuesta frente a los que recibían el fármaco en monoterapia. (RR 1,57 (1,15-2,14); OR 0,46 (0,27-0,76)  $p=0,03$ ) El 49,09% de los que presentaron respuesta parcial recibían tratamiento combinado (RR 0,65 (0,41-1,03); OR 1,74 (0,95-3,17)  $p=0,08$ ) en este caso el tratamiento combinado no supuso un aumento de las posibilidades de mostrar respuesta parcial. El 48,93% de los que perdieron respuesta (RR 0,64 (0,38-1,07) OR 1,71 (0,91-3,24)  $p=0,06$ ) y el 57,77% de los que no tuvieron respuesta recibían tratamiento combinado, con un aumento de riesgo para la falta de respuesta no significativo en función de la inmunosupresión (RR 0,91; OR 1,2;  $p>0,05$ ).



### Respuesta global a antiTNF

Considerando la respuesta del fármaco según las distintas indicaciones, la EL fue la que mejores tasas de respuesta presentó, observándose solamente un 13,95% de los pacientes que no tuvieron respuesta primaria, un 20,93% con respuesta parcial, un 11,63% que perdió respuesta y un 53,48% que presentó respuesta mantenida. En el extremo opuesto se encuentra la EF que presentó un 35,71% de pacientes no respondedores, un 28,57% de respondedores parciales, un 21,42% de pacientes que perdieron respuesta y sólo un 14,28% de pacientes con respuesta completa.



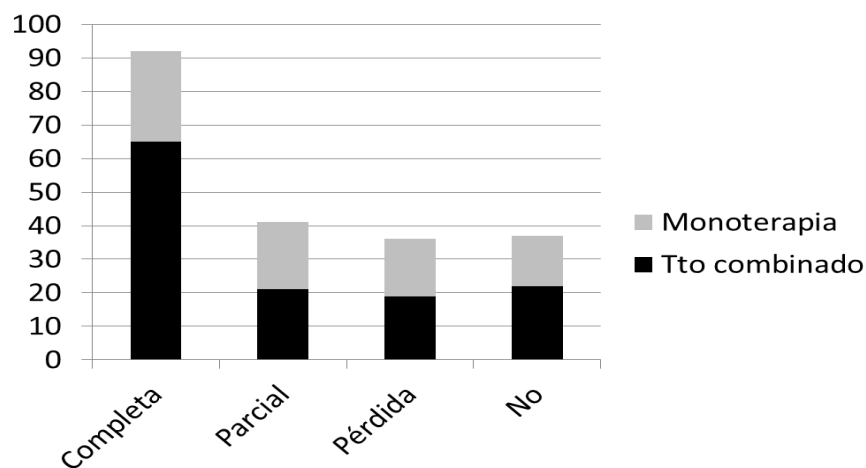
### Respuesta global por indicaciones

#### 3.5.1. Evaluación de la respuesta al primer tratamiento

De los 206 pacientes incluidos en nuestra serie, el 44,7% de los pacientes tuvo respuesta completa, el 19,9% mostró respuesta parcial en un 17,5% se observó pérdida de respuesta y en un 18% de los pacientes no hubo respuesta al tratamiento.

Comparando las diferentes respuestas entre los pacientes con IS y sin ella, vimos que los pacientes que tuvieron respuesta completa tenían tratamiento combinado en un 70,65% de los casos, siendo esta diferencia en la respuesta frente a los que no recibían IS estadísticamente significativa ( $p=0,03$ ). De entre los que mostraron respuesta parcial el 51,22% tenía tratamiento combinado frente a un

48,78% que recibían el tratamiento en monoterapia y en aquellos en los que se observó pérdida de respuesta el 52,77% tenía tratamiento combinado frente a un 47,23% que no recibía IS. En ninguno de los dos casos anteriores la comparación entre ambos grupos (combinadoVs monoterapia) mostró significación estadística ( $p<0,05$ ).



**Respuesta al primer antiTNF**

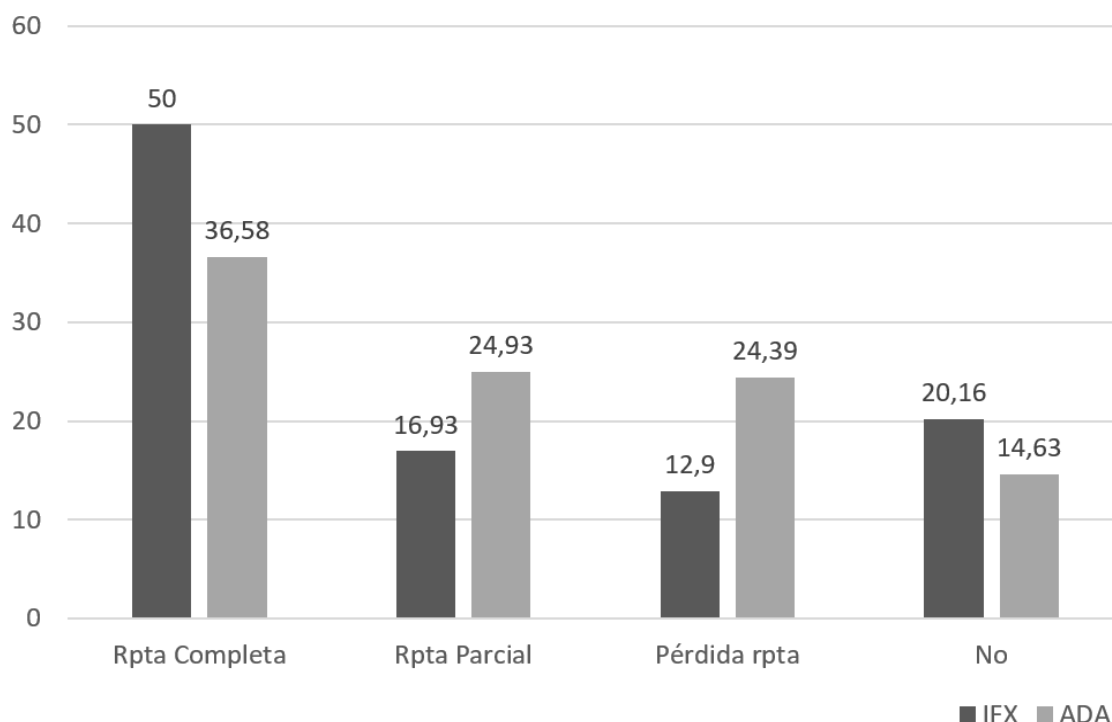
### Respuesta según el tipo de tratamiento:

En este epígrafe hemos comparado las diferentes respuestas a IFX y ADA, cuando se recibieron como primera terapia, intentando establecer la existencia de diferencias en la respuesta en función de si recibían o no el tratamiento de forma conjunta con IS.

De los 206 pacientes que recibieron el primer tratamiento antiTNF, 82 recibieron ADA y 124 IFX. De los pacientes con IFX, el 64,52% de ellos tenían tratamiento combinado y de los que recibían ADA el 57,31%.

- ✓ Entre los pacientes con IFX el 50% mostró respuesta completa, de los cuales el 70,97% recibía tratamiento combinado. El 16,93% mostró respuesta parcial de los que el 61,90% estaban bajo tratamiento combinado, el 12,90% perdió respuesta de los que seguían tratamiento combinado un 43,75% y por último un 20,16% no tuvo respuesta primaria, de los que un 64% tenían tratamiento combinado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el estatus de mono y biterapia.
- ✓ De los pacientes con ADA el 36,58% tuvo respuesta completa, con un 70% de pacientes en tratamiento combinado; el 24,39% tuvo respuesta parcial de los que un 40% llevaban tratamiento combinado, el 24,39% perdió respuesta de los que un 60% tenía tratamiento combinado, en este grupo no presentaron respuesta un 14,63% de los pacientes de los cuales un 50% recibía tratamiento combinado. En este caso tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre monoterapia y terapia combinada.

Finalmente comparamos las diferencias de respuesta observadas entre ambos fármacos sin que resultaran estadísticamente significativas, salvo en el caso de la pérdida de respuesta con ADA que resultó mayor que la observada con IFX de manera estadísticamente significativa ( $p=0.047$ ).



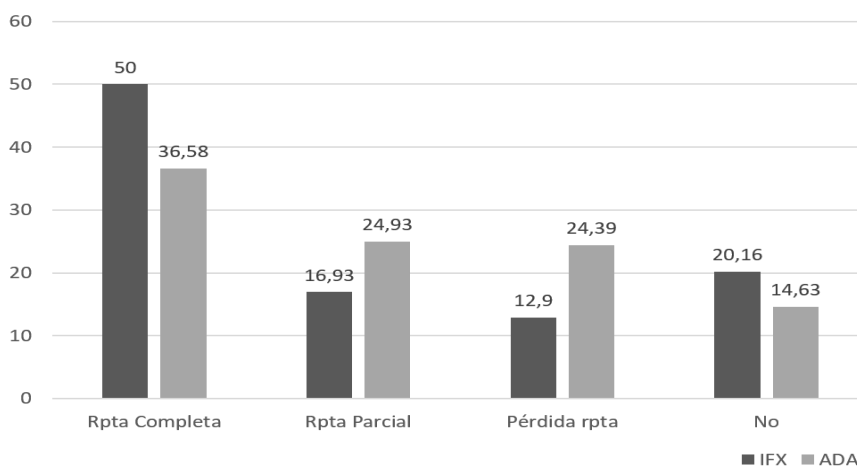
### Respuesta primer antiTNF

#### Respuesta según la indicación:

En este apartado analizamos la respuesta al tratamiento según la indicación por la que se recibió el tratamiento. En cada una de las indicaciones se ha analizado la respuesta conjunta al tratamiento antiTNF y por separado a cada tipo de fármaco (IFX y ADA).

- Enfermedad luminal: de los 206 pacientes que recibieron el primer tratamiento, un 50% por EL. La respuesta en este caso fue completa en el 48,54% (78% con tratamiento combinado), parcial el 17,47% (55,55% con tratamiento combinado), hubo pérdida de respuesta en 17,47% (tratamiento combinado 61,11%) y no hubo respuesta en un 16,50% (tratamiento combinado 52,94%).

- ✓ De los pacientes a los que se prescribió IFX la EL supuso un 41,94% de las indicaciones. Presentaron respuesta completa el 57,69% (tratamiento combinado un 46,15%); repuesta parcial el 7,70% (tratamiento combinado 100%); pérdida de respuesta el 13,46% (tratamiento combinado 42,85%); no presentaron ningún tipo de respuesta el 21,15% (tratamiento combinado 54,54%).
- ✓ De los pacientes a los que se prescribió ADA la EL supuso el 62,20% de las indicaciones. Presentaron respuesta completa el 38,46% (tratamiento combinado 75%); respuesta parcial un 27,45% (tratamiento combinado 42,86%); perdieron respuesta el 21,57% (tratamiento combinado 72,72%); no presentaron respuesta el 11,76% (tratamiento combinado 50%).



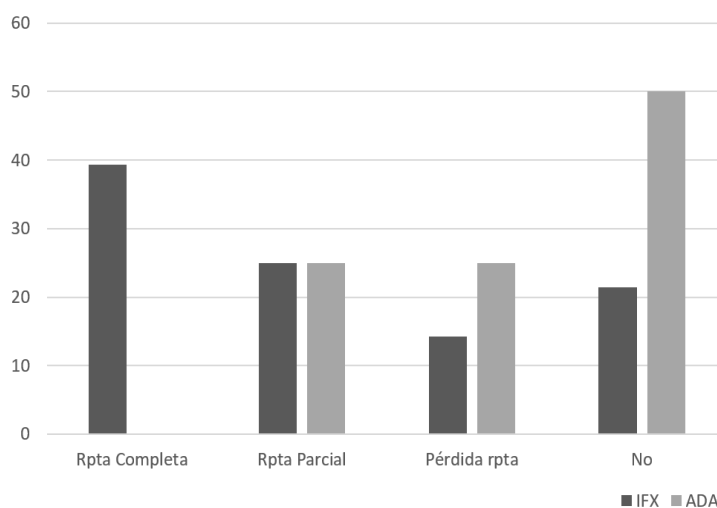
### Respuesta Enfermedad luminal

- Enfermedad perianal: de los 206 pacientes esta indicación supuso un 15,53%. Presentaron respuesta completa un 34,37% (tratamiento combinado 81,81%), respuesta parcial el 25 % (tratamiento combinado 75%), pérdida de respuesta



el 15,62% (tratamiento combinado el 40%) y no presentaron respuesta primaria el 25% (tratamiento combinado 75%).

- ✓ De los pacientes a los que se prescribió IFX la EP supuso el 22,58% del total. Presentó respuesta completa el 39,28% (tratamiento combinado 81,81%), repuesta parcial el 25% (tratamiento combinado 71%), pérdida de respuesta el 14,28% (tratamiento combinado el 50%), no presentó respuesta el 21,43% (tratamiento combinado el 100%).
- ✓ De los pacientes que tuvieron tratamiento con ADA la EP supuso un 4,88% (tratamiento combinado 25%). Ninguno de ellos mostró respuesta completa; un 25% mostró respuesta parcial (100% tratamiento combinado), un 25% perdió respuesta (ninguno con tratamiento combinado) y un 50% no mostró respuesta (ninguno de ellos con tratamiento combinado).

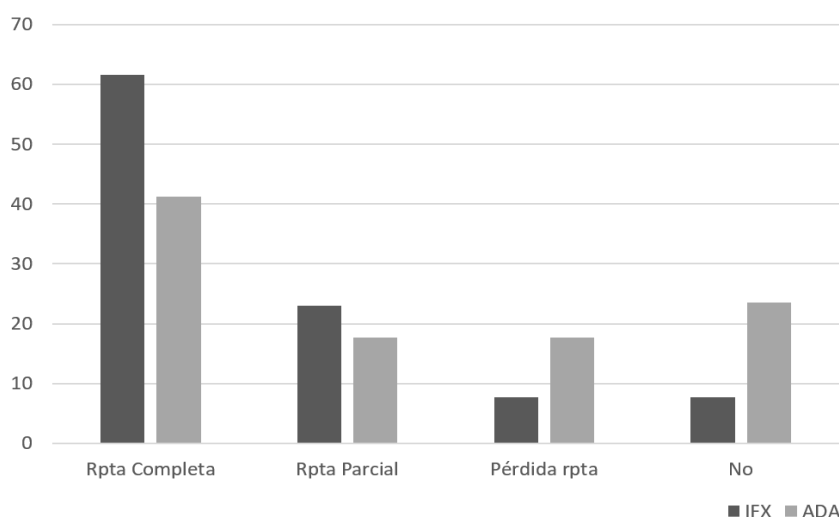


### Respuesta Enfermedad perianal

- Recurrencia postquirúrgica: supuso un 20,87% de las indicaciones del primer tratamiento antiTNF. Presentaron respuesta completa el 53,48%

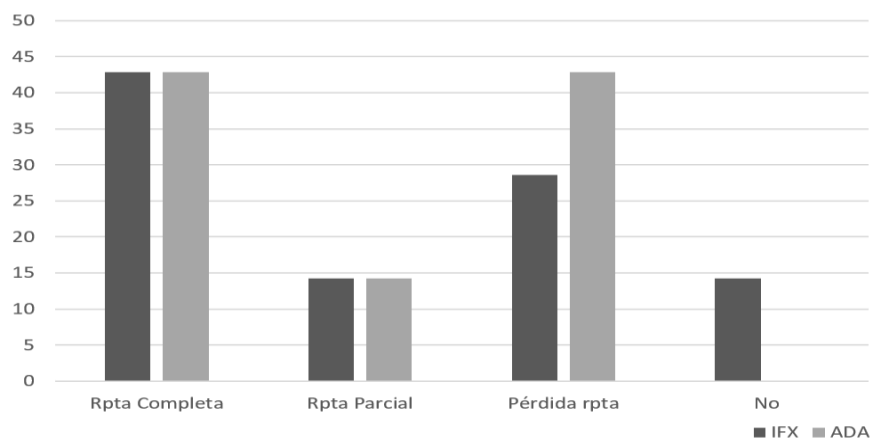
(65,21% con tratamiento combinado), respuesta parcial el 20,93% de los pacientes (tratamiento combinado el 33,33%), pérdida de respuesta el 11,63% (tratamiento combinado el 40%) y un 13,95% no mostró respuesta (66,66% tratamiento combinado). Sólo tres pacientes precisaron de una nueva intervención (6,97%).

- ✓ De los pacientes con IFX la RQ supuso un 20,97% de las indicaciones. Presentaron respuesta completa el 61,53% (tratamiento combinado el 25%), respuesta parcial el 23,07% (tratamiento combinado el 33,33%), pérdida de respuesta el 7,69% (100% sin tratamiento combinado) y no presentaron respuesta el 7,69% (50% con tratamiento combinado).
- ✓ De los pacientes con ADA la RQ supuso el 20,73% de las indicaciones. Tuvieron respuesta completa el 41,18% (tratamiento combinado 85,71%), respuesta parcial el 17,64% (tratamiento combinado 33,33%), pérdida de respuesta el 17,64% (tratamiento combinado el 33,33%) y no presentaron respuesta el 23,53% (tratamiento combinado el 75%).



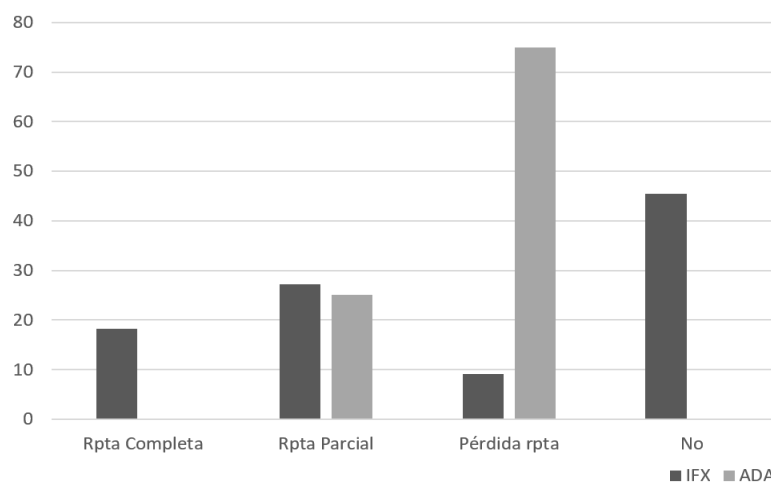
### Respuesta Recurrencia postquirúrgica

- Manifestaciones extraintestinales: supusieron un 6,80% de las indicaciones. Tuvieron respuesta completa el 34,37% (tratamiento combinado 81,81%), respuesta parcial en un 25% (tratamiento combinado 75%), pérdida de respuesta el 15,62% (tratamiento combinado 40%), no respuesta un 25% (tratamiento combinado el 75%).
  - ✓ De los pacientes con IFX las ME supusieron un 5,64% del total de prescripciones. Tuvo respuesta completa un 42,86% (tratamiento combinado 33,33%), respuesta parcial un 14,28% (ninguno de ellos con tratamiento combinado), un 28,57% tuvo pérdida de respuesta (50% en tratamiento combinado) y no presentó respuesta el 14,28% de total (ninguno de ellos con tratamiento combinado).
  - ✓ De los pacientes en tratamiento con ADA las ME fueron la indicación de tratamiento en el 8,54% de los casos. Tuvieron respuesta completa el 42,86% (ninguno de ellos en tratamiento combinado), respuesta parcial el 14,28% (ninguno de ellos con tratamiento combinado), pérdida de respuesta el 42,86% (66,66% en tratamiento combinado); no hubo ningún paciente sin respuesta.



### Respuesta Manifestaciones extraintestinales

- Enfermedad fistulosa: supuso un 6,80% de las indicaciones. Presentaron respuesta completa el 14,28% de los pacientes (tratamiento inmunosupresor el 50%), respuesta parcial el 28,57% (tratamiento combinado el 50%), pérdida de respuesta el 21,42% (tratamiento combinado el 33,33%) y no presentó respuesta el 35,71% (tratamiento combinado el 60%).
  - ✓ De los pacientes que recibieron IFX la EF supuso un 8,87% del total de indicaciones. Presentó respuesta completa el 18,18% (tratamiento combinado 50%), respuesta parcial el 27,27% (tratamiento combinado el 66,66%), pérdida de respuesta el 9,09% (sin tratamiento combinado) y no presentó respuesta el 45,45% (tratamiento combinado en el 60%).
  - ✓ De los pacientes con ADA la EF supuso un 3,66%. No se observó respuesta completa en ninguno de ellos; un 25% tuvieron respuesta parcial (ninguno en tratamiento combinado) y un 75% perdió respuesta (50% en tratamiento combinado); no hubo ningún paciente que no mostrara respuesta.



### Respuesta Enfermedad fistulosa

INDICACION	IS	COMPLETA	PARCIAL	PÉRDIDA	NO
<b>EL (50%)</b>		<b>48,54%</b>	<b>17,47%</b>	<b>17,47%</b>	<b>16,50%</b>
	SI	78%	55,55%	61,11%	52,94%
	NO	22%	44,45%	38,89%	47,06%
<b>EP (15,53%)</b>		<b>34,37%</b>	<b>25%</b>	<b>15,62%</b>	<b>25%</b>
	SI	81,81%	75%	40%	75%
	NO	18,19%	25%	60%	25%
<b>RQ (20,87%)</b>		<b>53,48</b>	<b>20,93</b>	<b>11,63</b>	<b>13,95</b>
	SI	65,21%	33,33%	40%	13,95%
	NO	34,79%	66,67%	60%	86,05%
<b>ME (6,80%)</b>		<b>34,37%</b>	<b>25%</b>	<b>15,62%</b>	<b>25%</b>
	SI	81,81%	75%	40%	75%
	NO	18,19%	25%	60%	25%
<b>EF (6,80%)</b>		<b>14,28%</b>	<b>28,57%</b>	<b>21,42%</b>	<b>35,71%</b>
	SI	50%	50%	33,33%	60%
	NO	50%	50%	66,67%	40%

### Respuesta según indicación

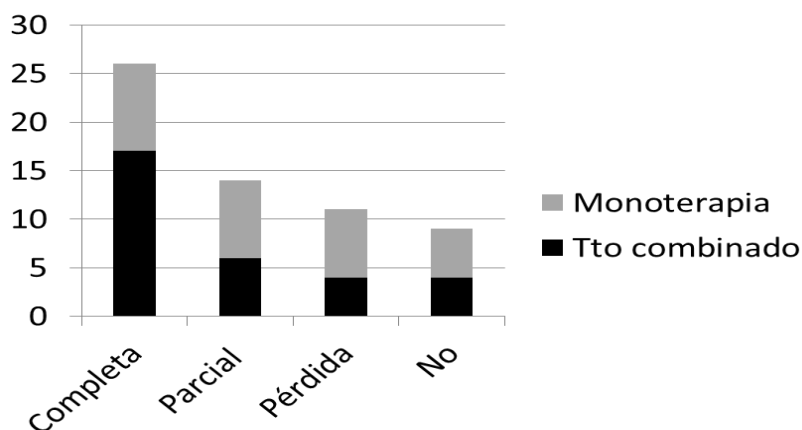
#### Primer antiTNF

### 3.5.2. Evaluación de la respuesta al segundo tratamiento

En este apartado hemos comparado las diferentes respuestas a IFX y ADA, cuando se recibieron como segunda línea, intentando establecer la existencia de diferencias en la respuesta en función de si recibían o no el tratamiento de forma conjunta con IS.

De los 61 pacientes a los que se les prescribió un segundo tratamiento biológico, un 42,62% mostraron respuesta completa, un 22,95% parcial, un 18,03% perdieron respuesta a lo largo del tratamiento y un 14,75% no presentó respuesta al segundo medicamento. De los pacientes que no tuvieron respuesta al segundo antiTNF, el 55,55% no habían tenido respuesta tampoco al primer antiTNF ( $p=0,3$ ). Es importante aclarar que los pacientes que llegaron a un segundo tratamiento lo hicieron por fracaso al previo (no respuesta primaria o pérdida de respuesta) o por efecto adverso con el previo (RAM o RI). Aquellos que lo recibieron como RPQ no se han considerado como fracaso al tratamiento previo dado que no en todos los pacientes se puede considerar la cirugía como fracaso del tratamiento médico. Los que lo recibieron por ME tampoco se consideran fracaso al previo, al menos en lo que al control intestinal de la misma se refiere. Por último existe un grupo de pacientes en los que el gap de tiempo entre el primer biológico y el segundo es suficientemente largo como para considerar la indicación del segundo “de novo”.

Los pacientes que mostraron repuesta completa seguían terapia combinada en un 68% de los casos, los que lo hicieron de forma parcial en un 42,85% de los casos, el grupo con pérdida de respuesta tenía doble terapia en un 36,36% de los casos y los que no presentaron respuesta en un 44,44% de los casos ( $p>0,05$ ).



### Respuesta al segundo antiTNF

#### Respuesta según el tipo de tratamiento:

En este apartado analizamos las diferentes respuestas obtenidas con el tratamiento con ADA y con IFX cuando se han empleado como segunda línea.

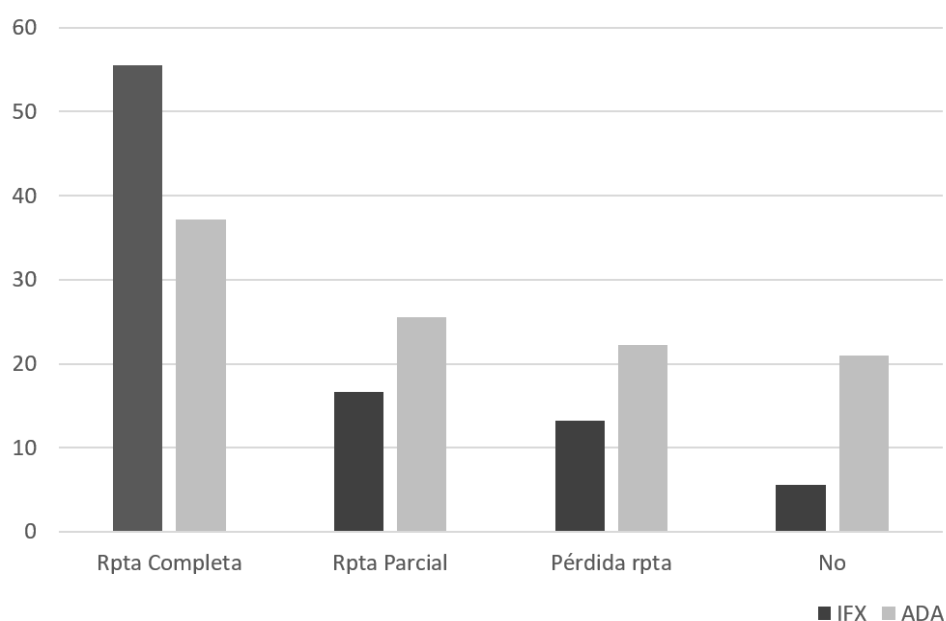
De los 61 pacientes que recibieron el segundo tratamiento, un 70,50% recibieron ADA y un 29,5% IFX. De los pacientes con ADA un 55,81% de los pacientes recibía terapia combinada y de los que recibieron IFX un 72,22%.

- ✓ Entre los pacientes con IFX un 55,55% mostraron respuesta completa de los cuales el 90% recibía terapia combinada. Respuesta parcial un 16,66% de los que tenían tratamiento combinado un 25%. Perdieron respuesta un 22,22% de los que el 50% tenía tratamiento combinado y un 5,55% no mostró respuesta, estando todos ellos con tratamiento combinado.
- ✓ Entre los pacientes con ADA un 37,21% mostraron respuesta completa, de los cuales un 50% recibía terapia combinada, un 25,58% respuesta parcial, de los que el 45,45% recibía tratamiento



combinado. Perdió respuesta un 13,27% de los que el 28,57% tenía doble terapia. No mostró respuesta el 20,93% de los que el 44,44% tenía tratamiento combinado.

Ninguna de las comparaciones realizadas en la respuesta de ambos tipos de tratamiento alcanzó significación estadística.



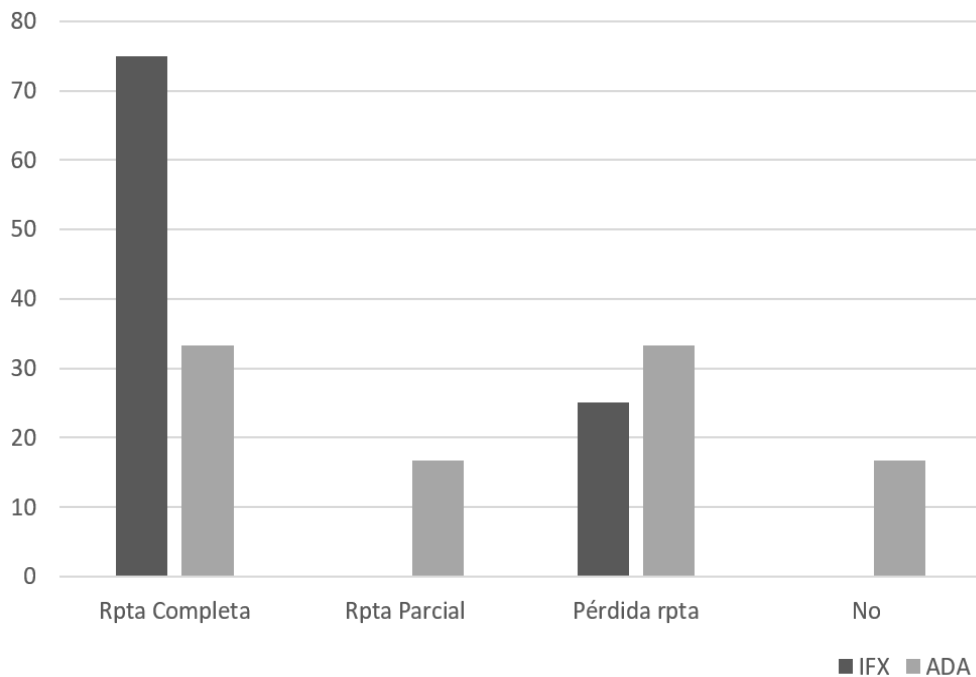
### Respuesta segundo tratamiento según la indicación

#### Respuesta según la indicación

En este apartado analizamos la respuesta al tratamiento según la indicación por la que se recibió el tratamiento. En cada una de las indicaciones se ha analizado la respuesta conjunta al tratamiento antiTNF y por separado a cada tipo de fármaco (IFX y ADA).

- Enfermedad luminal: en este apartado se han considerado pacientes en los que el segundo antiTNF se instauró tras periodos prolongados de remisión clínica obtenida con un antiTNF previo, que estuvieron sin tratamiento al menos un año. Supuso el 14,75% del total de indicaciones. Tuvieron respuesta completa el 37,5%, todos ellos bajo tratamiento combinado. Respondió parcialmente el 25%, de los cuales la mitad recibía tratamiento combinado; perdió respuesta un 12,5% que también estaba en tratamiento combinado y un 25% no tuvo respuesta, todos ellos en tratamiento combinado ( $p > 0,05$ )
  - ✓ En este grupo todos los pacientes que mostraron respuesta parcial, pérdida y ausencia de respuesta estaban en tratamiento con ADA.
  - ✓ Tuvo tratamiento con IFX el 75% de los pacientes que mostró respuesta completa, todos ellos en tratamiento combinado.
- Recurrencia postquirúrgica: supuso el 16,39% de las indicaciones. Mostraron respuesta completa el 44,4%, de los cuales el 75% tenía tratamiento combinado. Respuesta parcial un 11,1%, todos ellos en tratamiento combinado, pérdida de respuesta un 33,3%, el 33,3% de los cuales tenía terapia combinada y un 11,1% no mostró respuesta, todos ellos en tratamiento combinado ( $p > 0,05$ ). Sólo un paciente precisó de una nueva intervención (9%).
  - ✓ Los pacientes con IFX supusieron un 40% del total, de los cuales un 75% mostró respuesta completa con tratamiento combinado y un 25% perdió respuesta al fármaco con tratamiento combinado.
  - ✓ Los pacientes con ADA supusieron un 60%, con la siguiente respuesta, un 33,33% tuvo respuesta completa con el fármaco en monoterapia, un 16,66% tuvo respuesta parcial en tratamiento combinado, un

33,33% perdió respuesta en tratamiento en monoterapia y un 16,66% no obtuvo respuesta pese a la doble terapia.



### Respuesta Recurrencia postquirúrgica

- Enfermedad perianal: en este apartado se han considerado pacientes con tiempo prolongado desde la supresión del primer antiTNF hasta la introducción del segundo. Supuso sólo un 3,33% de las indicaciones de un segundo tratamiento antiTNF (recordemos que bajo esta indicación se recogen los pacientes con afectación exclusiva perianal, con enfermedad luminal controlada). El 50% de los pacientes mostró respuesta completa, estando bajo tratamiento combinado y el otro 50% mostró respuesta parcial, todos ellos en monoterapia ( $p=1$ )

✓ Todos los pacientes de este grupo recibieron ADA.

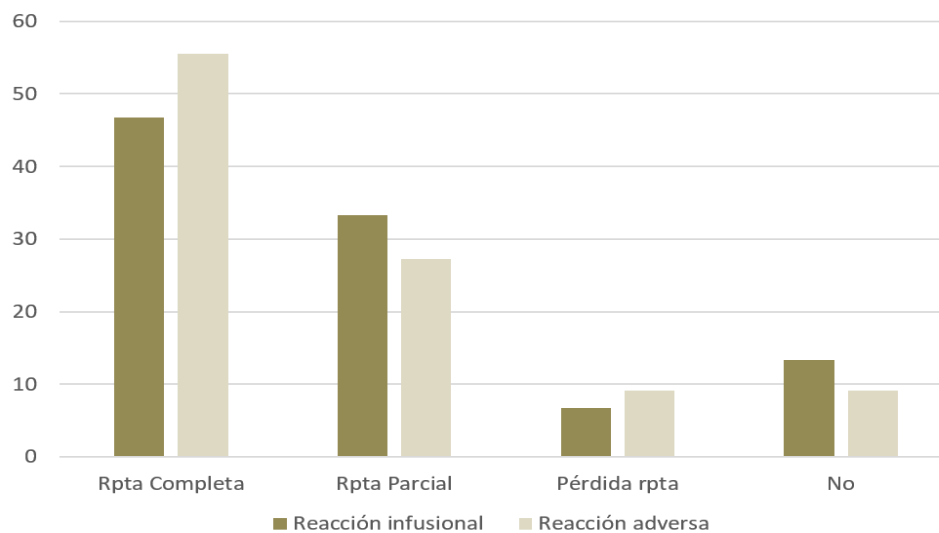
- Manifestaciones extraintestinales: supusieron un 0,02% del total de indicaciones del segundo antiTNF. Todos los pacientes fueron tratados con ADA, con pérdida de respuesta en todos ellos, que estaban en monoterapia.
- Enfermedad fistulosa: en este apartado se han considerado pacientes con tiempo prolongado desde la supresión del primer antiTNF hasta la introducción del segundo. Supuso un 0,02% del total. Ninguno de los pacientes mostró respuesta. Todos ellos recibieron ADA en monoterapia.
- Efectos adversos con el antiTNF anterior: en su conjunto supusieron un 26,23% de todas las indicaciones. La respuesta global observada al segundo tratamiento fue un 43,75% mostraron respuesta completa, de los cuales un 51,14% tenía tratamiento combinado. Un 12,5% no mostró respuesta, estando todos ellos en tratamiento combinado. Un 37,5% tuvo respuesta parcial, de los que un 66,6% tenía tratamiento combinado y un 6,25% perdió respuesta de los que un 50% tenían tratamiento combinado.

Atendiendo al tipo de reacción adversa que motivó el cambio, los resultados son los siguientes:

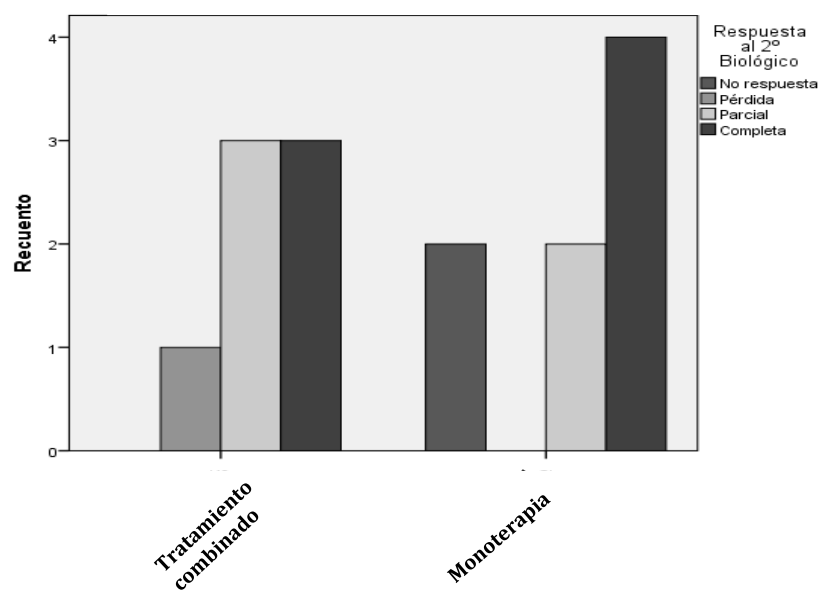
- ✓ Reacción infusional al IFX: supuso un 25% de todas las indicaciones de segundo antiTNF por efecto adverso con el anterior. La respuesta en estos pacientes fue similar a la observada en el grupo general; un 46,7% de los pacientes mostró respuesta completa, de los cuales un 57,1% recibía tratamiento combinado. Un 33,3% tuvo repuesta parcial, de los que un 80% recibía tratamiento combinado; un 6,7% perdió respuesta (todos ellos con tratamiento combinado) y un 13,3% no tuvo respuesta, todos ellos recibiendo tratamiento combinado.
- ✓ Reacción adversa a IFX: supuso el 68,75% del total de indicaciones bajo este epígrafe. En este grupo un 54,54% de los pacientes mostró

respuesta completa al tratamiento con ADA (50% en terapia combinada), sólo un 9,09% no mostró respuesta pese a estar en tratamiento combinado; un 27,27% tuvo respuesta parcial y un 9,09% perdió repuesta a lo largo del seguimiento.

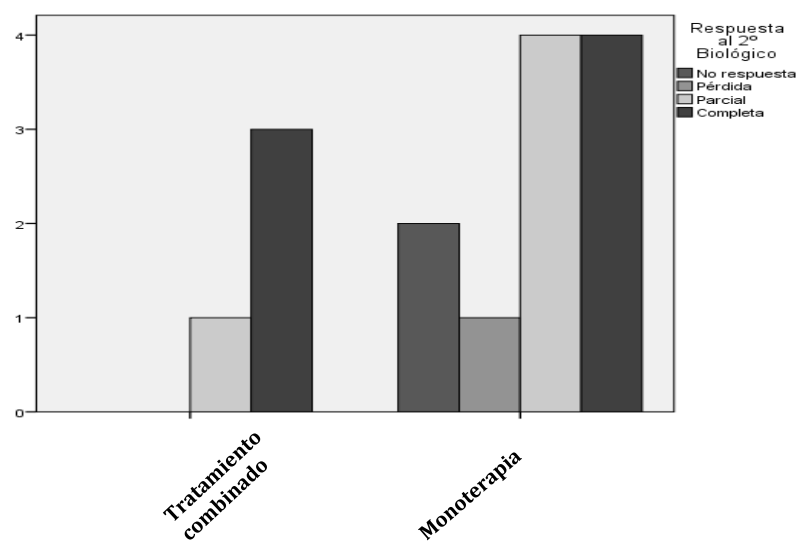
Es decir, en nuestra serie no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la respuesta completa al segundo antiTNF entre aquellos pacientes que lo recibían por reacciones adversas a IFX o por reacciones infusionales.



### Respuesta ADA RI y RAM

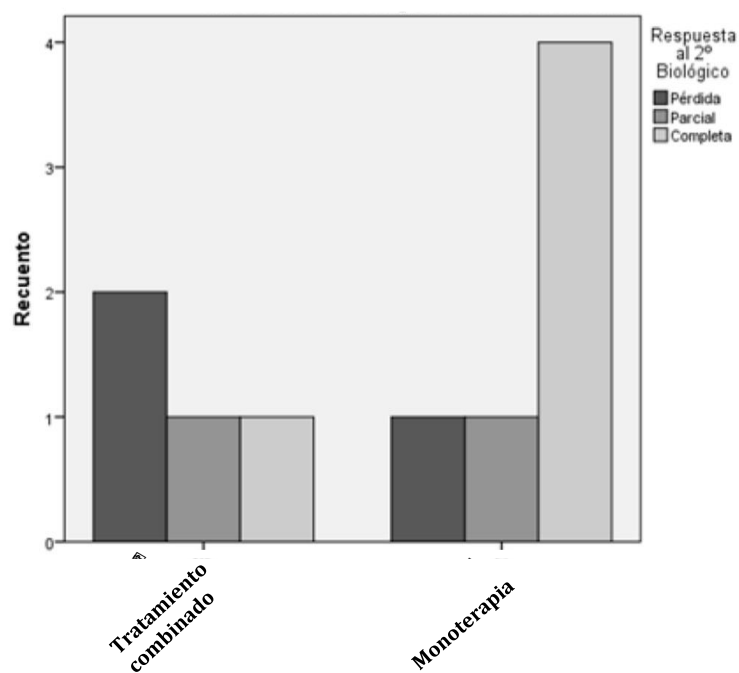


**Respuesta a ADA en reacción adversa a IFX**

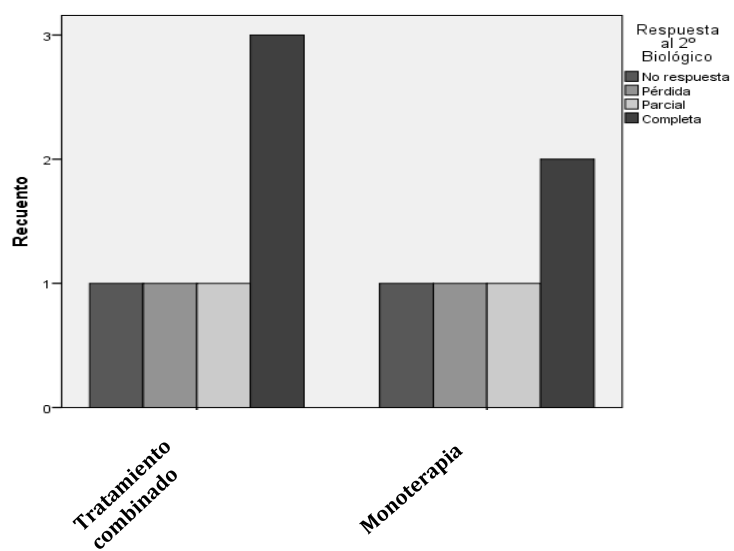


**Respuesta ADA reacción infusional a IFX**

- Fracaso a antiTNF previo: el 34,43% de los pacientes que recibieron un segundo tratamiento lo hizo por fracaso con la terapia previa. La respuesta global al cambio de tratamiento por fracaso del previo fue la siguiente: respuesta completa un 47,62% del total (60% en tratamiento combinado); repuesta parcial un 19,05% (50% en tratamiento combinado); pérdida de respuesta un 23,81% (tratamiento combinado un 40%) y no presentó respuesta un 9,52% (tratamiento combinado 50%).
  - ✓ Recibieron IFX el 47,62% del total. El 60% lo recibió combinado con IS. Un 50% mostró respuesta completa (80% en tratamiento combinado), repuesta parcial un 20% (50% en tratamiento combinado), un 30% perdió respuesta (33,33% en tratamiento combinado). Ninguno de los pacientes fue un no respondedor primario al cambio de tratamiento ( $p > 0,05$ )
  - ✓ Recibió ADA el 52,38%. Un 45,45% lo hizo junto con inmunosupresores. Un 45,45% mostró respuesta completa (40% en tratamiento combinado), un 18,81% tuvo respuesta parcial (50% en tratamiento combinado), un 18,81% perdió respuesta (50% en tratamiento combinado) y un 18,81% no tuvo respuesta al cambio (50% en tratamiento combinado).



### Respuesta IFX fracaso a ADA



### Respuesta ADA fracaso a IFX



INDICACION	IS	COMPLETA	PARCIAL	PÉRDIDA	NO
EL (14,75%)		37,5%	25%	12,5%	25%
	SI	100%	50%	100%	100%
	NO		50%		
EP (3,33%)		50%	50%		
	SI	100%			
	NO		100%		
RQ (16,39%)		44,4%	11,1%	33,3%	11,1%
	SI	75%	100%	33,3%	100%
	NO	25%		66,6%	
ME (0,02%)			100%		
	SI				
	NO		100%		
EF (0,02%)					100%
	SI				
	NO				100%
RAM (26,23%)		43,75%	37,5%	6,25%	12,5%
	SI	51,14%	66,6%	50%	100%
	NO	48,86%	33,3%	50%	
FRACASO 34,43%		47,62%	19,05%	23,81%	9,52%
	SI	60%	50%	40%	50%
	NO	40%	50%	60%	50%

### 3.6. INTENSIFICACIONES

En este apartado hemos analizado la necesidad de intensificación en el tratamiento presente en nuestra muestra, intentando establecer relación de la misma con diferentes factores como el tabaquismo, el tratamiento antiTNF previo, la presencia de RI/RAM con el tratamiento previo y el tipo de fármaco empleado.

De los 266 tratamientos biológicos que se prescribieron en nuestra serie, fue preciso intensificarlo en 62 casos (23,31%).

Durante el primer tratamiento, de los 206 que lo recibieron 48 precisaron de intensificación (23,30%) frente a 19 intensificaciones (31,7%) en los 61 que recibieron el segundo antiTNF ( $p<0,05$ ). La estrategia más frecuente de intensificación con ambos tratamientos fue el acortamiento de intervalo de administración.

La respuesta obtenida con la intensificación del primer tratamiento fue un 39% de respuesta completa, un 19,56% de respuesta parcial, un 30,43% de falta de respuesta y un 10,8% de pérdida. En el caso del segundo tratamiento un 25% mostraron respuesta completa, un 18,75% parcial y un 56,25% no mostraron respuesta. El fenotipo inflamatorio ha sido el único factor que se ha asociado con mejor respuesta a la intensificación.

Considerando el tabaquismo como factor de riesgo para la intensificación del tratamiento comparamos las tasas de intensificación observadas en fumadores y no fumadores. En el primer tratamiento, obtuvimos una OR de 0,41 (0,0967-1,0709)  $p=0,21$ . Y en el caso del segundo tratamiento, el tabaco mostró una OR de 0,0089 (0,0029-0,0272)  $p<0,001$ . El tabaco no se relacionó con mayor necesidad de intensificación.

Comparando la necesidad de intensificación de uno y otro tratamiento, el IFX presentó menos necesidad de intensificación OR 1,028 (0,506-2,091) que el ADA, sin que estas diferencias alcanzaran significación estadística ( $p>0,05$ ).

Analizamos también la relación entre la presencia de reacciones infusionales o de efectos adversos con el primer antiTNF con la necesidad de intensificación. De los 18 pacientes que tuvieron que ser intensificados, un 22,22% había presentado una reacción infusional al IFX lo que se asoció de manera estadísticamente significativa con la necesidad de intensificación OR 1,29 (1,16-1,43;  $p=0,042$ ) Fijándonos en las RAM no RI, un 29,51% de los pacientes que requirieron intensificación habían presentado RAM, lo que no supuso un factor de riesgo para precisar intensificación del tratamiento (OR 0,7,  $p<0,05$ ).

Al analizar la necesidad de intensificación del segundo biológico, vimos que en nuestra serie los pacientes que recibieron tratamiento con IFX tuvieron necesidad de intensificación del tratamiento en un 29,4% de los casos y los que recibieron ADA en un 33,33% de los casos OR 0,83 (0,24-2,83). Por lo que el recibir un tratamiento u otro no presentó asociación con la necesidad de intensificación. De nuevo en el caso del segundo biológico la presencia de RI durante el tratamiento con IFX se asoció con mayor riesgo de intensificación (OR 5,3 (1,92-14,79)).

### **3.7. CIRUGÍAS**

En este apartado analizamos las cirugías acontecidas en nuestra serie durante el tratamiento antiTNF. Lo hemos dividido en las que tuvieron lugar bajo el primer tratamiento y las que acontecieron en el segundo tratamiento. Hemos tratado de establecer relación de la necesidad de cirugía con el tipo de tratamiento administrado, el tiempo de enfermedad previo al inicio del biológico, el tabaquismo, el comportamiento de la enfermedad, el tratamiento combinado con IS y la necesidad de cirugías previas.

#### **3.7.1. Cirugías con el primer antiTNF**

De los 206 pacientes que recibieron el primer antiTNF, 18,93% de ellos fueron sometidos a alguna intervención quirúrgica. Sólo un 7,70% de los pacientes requirieron una segunda intervención quirúrgica. El total de pacientes que necesitaron ser operados, un 43,59% eran hombres.

#### Duración de la enfermedad previa al inicio de antiTNF:

La duración media de la enfermedad previa a la primera cirugía fue de 69 meses. Comparando este periodo con uno y otro fármaco, obtuvimos 101 meses para el tratamiento con IFX y de 32 para el tratamiento con ADA ( $p>0,05$ ).

Los pacientes con menor evolución de la enfermedad previa al tratamiento presentaron menos necesidad de cirugía OR 0,94

#### Tabaquismo

De los pacientes intervenidos, el 43,2% eran fumadores en el momento del diagnóstico y un 10,8% eran ex fumadores al diagnóstico ( $p>0,05$ )

### Clasificación de Montreal

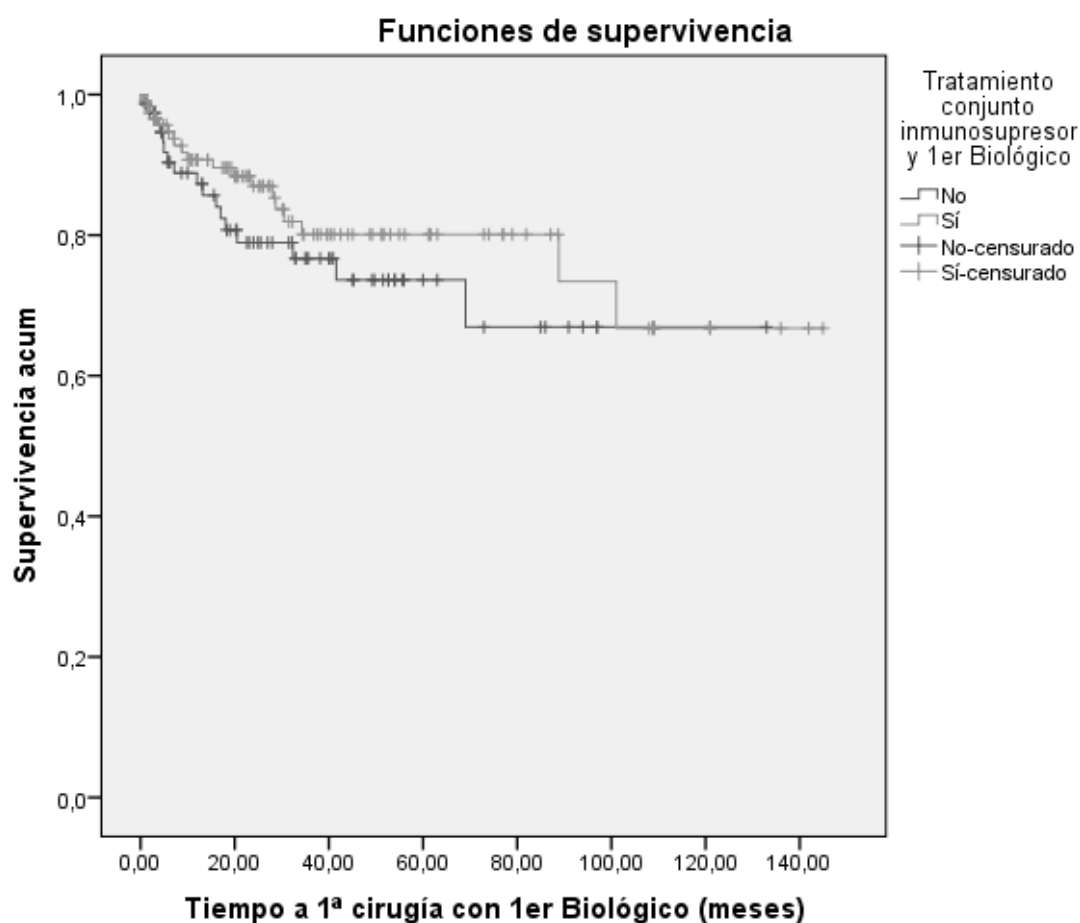
En cuanto a la clasificación de Montreal, por edad al diagnóstico, los A2 fueron los intervenidos con más frecuencia, por comportamiento de la enfermedad, los B1 y B2 presentaron el mismo número de cirugías y por localización los L3 fueron los que más intervenciones presentaron, seguidos de los L1. Es importante aclarar que en los pacientes L3 que precisaron intervención quirúrgica, el 57,90% presentaba enfermedad perianal asociada; y que del total de pacientes intervenidos el 48,71% tenía enfermedad perianal.

### Terapia combinada

Entre los pacientes que precisaron intervención quirúrgica un 56,4% estaba recibiendo tratamiento combinado y un 43,6% estaba en monoterapia ( $p=0,46$ ). Por tanto la doble terapia en estos pacientes no supuso cambios en la necesidad de cirugía.

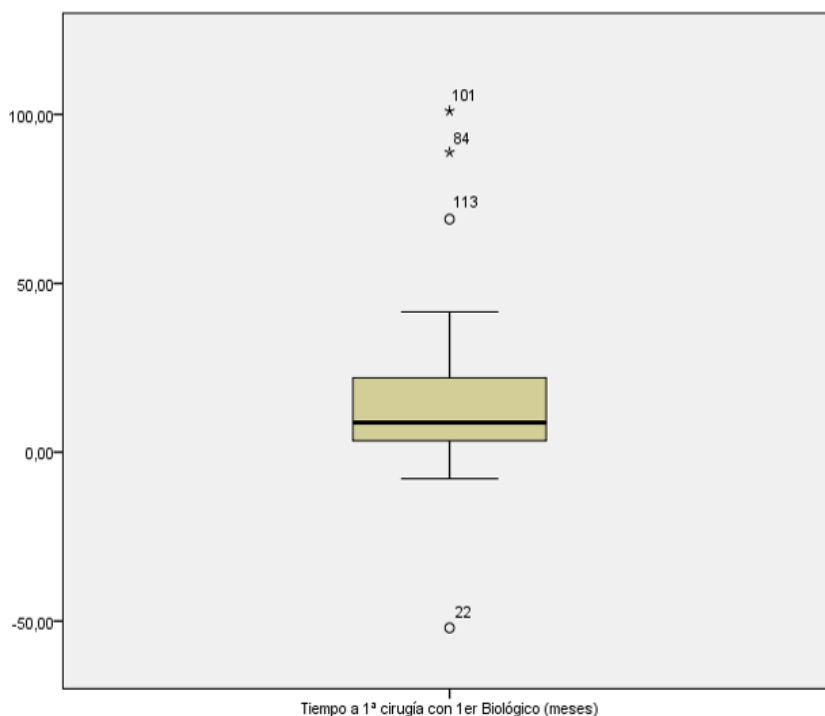
Mirando el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento biológico hasta la primera cirugía los pacientes que recibían terapia combinada necesitaron cirugía a los 88,80 meses de media, mientras que los que recibían monoterapia lo hicieron a los 41,56 meses ( $p=0,3$ ).

Si extrapolamos estos datos al total de la muestra obtenemos que el 17,6% de los pacientes que recibían doble terapia ha precisado de intervención quirúrgica.



### Tiempo hasta la cirugía

El tiempo medio hasta la primera intervención quirúrgica fue de 16,19 meses (7,8-24,53) desde el inicio del tratamiento, con una mediana de 8,77 y una desviación estándar de 25,74. Es importante señalar en esta gráfica la presencia de un tiempo negativo, debido a la introducción en los datos de una apendicectomía que tuvo lugar previo al diagnóstico.



En los pacientes que no eran fumadores al diagnóstico el tiempo medio hasta la cirugía fue de 25,5 meses (7,97-43,13) con una mediana de 13,38 y una desviación estándar de 32,98. En los fumadores al diagnóstico la media fue de 7,2 meses (0,53-16,55) con una mediana de 7,12 y una desviación estándar de 18,16 ( $p < 0,05$ )

En los pacientes que estaban recibiendo tratamiento combinado el tiempo medio hasta la primera cirugía fue de 16,32 meses (2,55-30,08), con una mediana de 7,95 y una desviación estándar de 31,03. En el caso de los pacientes que recibían el tratamiento en monoterapia, el tiempo medio fue de 16,02 meses (6,98-25,06) con una mediana de 12,02 y una desviación estándar de 17,59 ( $p > 0,05$ ). Es decir el tratamiento inmunosupresor no retrasó de manera estadísticamente significativa el momento de la intervención.

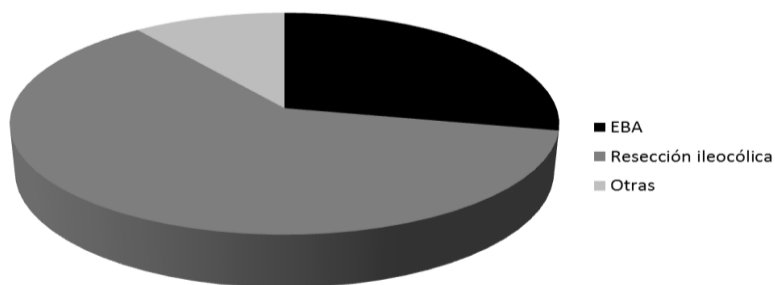
### Relación con cirugías previas

El hecho de haber precisado cirugías previas no cambió la necesidad de cirugía bajo el tratamiento con antiTNF, de los pacientes con cirugía previa un 19,1% precisó cirugía con antiTNF y de los pacientes que no había requerido cirugía previa al tratamiento biológico, un 19,77% precisó cirugía a lo largo del tratamiento con antiTNF ( $p>0,05$ ).

### Tipo de intervención

La intervención practicada con más frecuencia fue la resección ileocólica con un 61,54% del total, seguida de las EBA que supusieron un 25,64%, el 12,82% restante de los casos está representado por apendicetomías, estricturoplastias y hemicolectomías. Atendiendo al estatus de fumador al diagnóstico en aquellos pacientes no fumadores en el momento del diagnóstico, la enfermedad perianal sólo supuso un 18,75% del total de cirugías, mientras que en los pacientes fumadores supuso un 50% ( $p=0,1$ ).

Según la clasificación de Montreal, los pacientes con L1 la intervención practicada con mayor frecuencia fue la resección ileocólica (78,57%) y en los pacientes con localización L3 lo fue la EBA (63,64%).



**Tipos de cirugía pimer antiTNF**



De los pacientes que fueron sometidos a algún tipo de intervención quirúrgica, continuaron con el mismo tratamiento biológico un 35,90%, frente al 54,3% de los pacientes que discontinuaron el tratamiento ( $p < 0,05$ )

### Tipos de tratamiento

Divididos por tipo de tratamiento, el 53,8% de los pacientes estaban recibiendo IFX y el 43,2% ADA, sin que las diferencias en la necesidad de cirugía con uno y otro tratamiento fueran estadísticamente significativas.

- ✓ En el caso del ADA el tiempo medio hasta la primera cirugía fue de 16,22 meses (10,5-21,88), con una mediana de 15,7 meses y una desviación estándar de 11,39.

De los pacientes que precisaron intervención quirúrgica, un 55,6% recibían tratamiento combinado en el momento de la cirugía. ( $p > 0,05$ )

La cirugía practicada con mayor frecuencia fue la resección ileocólica, que supuso un 88,2% del total, las EBAS supusieron un 6%.

De los pacientes intervenidos un 33,33% continuaron recibiendo ADA tras la operación.

- ✓ En el caso del IFX, el tiempo medio hasta la primera cirugía fue de 16,16 meses (0,7-31,59), con una mediana de 4,96 meses y una desviación estándar de 33,89.

De estos pacientes un 57,14% recibían tratamiento combinado en el momento de la intervención ( $p > 0,05$ )

La cirugía más frecuente en este grupo de pacientes fue la EBA que supuso el 45,5% del total, seguida de resección ileocólica que representó el 36,41% de los casos.

De los pacientes intervenidos un 38,1% continuó con IFX tras la intervención.

### **3.7.2. Cirugías con el segundo antiTNF**

De los 61 pacientes que recibieron el segundo antiTNF, sólo un 13,1% precisó de una intervención quirúrgica a lo largo del seguimiento, no requiriendo ninguno de ellos una segunda intervención quirúrgica. La distribución por sexos de este grupo de pacientes fue 37,5% hombres y 62,5% mujeres.

#### Tabaquismo

Un 25% de los pacientes que fueron operados tenía tabaquismo activo en el momento de la intervención; ninguno de ellos era exfumador.

#### Clasificación de Montreal

En cuanto a la clasificación de Montreal, por edad al diagnóstico, los A2 fueron los intervenidos con más frecuencia, por comportamiento de la enfermedad, los B1 fueron los que más cirugías precisaron, seguidos de los B3. Por localización L1 y L3 presentaron cada uno de ellos un 50% de las indicaciones de cirugía, no habiendo en este grupo ningún paciente con localización colónica exclusiva. En cuanto a la enfermedad perianal, un 50% del total presentaba dicha afectación.

#### Terapia combinada

El 50% de los pacientes a los que se les sometió a una cirugía tenían terapia combinada con el segundo antiTNF.

### Tiempo hasta la cirugía

El tiempo medio hasta la primera cirugía fue de 10,85 meses desde el inicio del tratamiento (46,27-2,10) con una mediana de 7,30 y una desviación estándar de 24,36.

Entre los pacientes con tratamiento combinado el tiempo medio hasta la cirugía fue de 9,33 meses (3,63-64,07) con una mediana de 6,03 y una desviación estándar de 29,48.

En el caso de los pacientes que recibían tratamiento en monoterapia el tiempo medio fue de 12,62 meses (2,10-46,27), con una mediana de 23,05 y una desviación estándar de 22,49.

### Relación con cirugías previas

Entre los pacientes que precisaron la realización de una cirugía con el segundo tratamiento antiTNF, un 37,5% había precisado cirugía con el primer tratamiento mientras que en un 62,5% de los casos era su primera cirugía ( $p>0,05$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de cirugía con el segundo antiTNF entre los pacientes que habían precisado de una primera intervención y los que no.

### Tipo de cirugía

La cirugía practicada con mayor frecuencia en este grupo de pacientes fue la hemicolectomía, que supuso un 50% de las indicaciones, seguida de la resección ileocólica con un 37,5% de las indicaciones y de la EBA con un 12,5% de las indicaciones.

### Tipo de tratamiento

En nuestra serie todos los pacientes que requirieron de intervención quirúrgica con el segundo antiTNF estaban recibiendo ADA como segunda línea, siendo la indicación en el 37,5% de los casos reacciones adversas al IFX y en el 25% fracaso a IFX.

De los pacientes que precisaron cirugía con el segundo antiTNF un 50% continuó con el tratamiento tras la cirugía.

### 3.8. TIEMPO DE TRATAMIENTO

En este apartado hemos analizado el tiempo que se mantuvo el tratamiento biológico en primera y en segunda línea, intentado establecer relación de éste con el hecho de recibir tratamiento combinado o del tipo de tratamiento biológico que se estuviera recibiendo.

#### 3.8.1. Primer tratamiento

El tiempo medio que se mantuvo el primer antiTNF fue de 1 136,47 días (8-4 412) con una mediana de 841 y una desviación estándar de 1 044,99.

En los pacientes que recibieron tratamiento combinado, el tiempo medio de tratamiento fue de 1 131,02 días (desviación estándar de 1 087,90) días frente a 1 168,77 días (desviación estándar 980,36) en los que recibían el fármaco en monoterapia.

- ✓ Los pacientes que recibieron IFX como primer tratamiento lo hicieron por 1 278,333 días de media (30-4 413) con una mediana de 851 y una desviación estándar de 1 207,36. Los que recibieron el fármaco en terapia combinada consiguieron un tiempo medio de tratamiento de 1 290,21 días (desviación estándar de 1 278,52) frente a los 1 305,17 días de los que lo recibieron en monoterapia (desviación estándar 1 081,59).
- ✓ Entre los que recibieron ADA como primera línea de tratamiento, el tiempo medio fue de 921,95 días (8-3 681), con una mediana de 804 y una desviación estándar de 687,58. Si recibieron el fármaco en terapia combinada el tiempo medio fue de 860,04 días (desviación

estándar de 561,64), si lo hicieron en monoterapia fue de 1 005,09 días (desviación estándar 828,92).

La diferencia de tiempo entre ambas terapias biológicas como primera línea no alcanzó significación estadística ( $p=0,1$ )

### **3.8.2. Segundo tratamiento**

El tiempo medio que se mantuvo el segundo tratamiento fue de 1 049,30 días (31-3 716) con una mediana de 344,50 y una desviación estándar de 810,48.

En los pacientes que recibieron tratamiento combinado, la media de tratamiento fue de 1 069,27 días (desviación estándar 850,46) frente a los 984,58 días de los que recibieron el fármaco en monoterapia (desviación estándar (790,48).

- ✓ Los pacientes que recibieron IFX como segunda línea recibieron 754,67 días de media el tratamiento (49-1 076) con una mediana de 590,50 y una desviación estándar de 545,80. Los que tuvieron el fármaco en monoterapia mantuvieron el tratamiento 732,22 días de media (desviación estándar 579,93) frente a 777,11 días (desviación estándar 543,67) en los que lo recibieron en monoterapia.
- ✓ Los que recibieron ADA en segunda línea lo hicieron una media de 1172,63 días (31-3716) con una mediana de 1205 y una desviación estándar de 874,67. Los que recibieron terapia combinada lograron un tiempo medio de tratamiento de 1178, 83 días (desviación estándar 926,05) frente a los 1118,18 días de media que recibieron el tratamiento los sujetos en monoterapia (desviación estándar 867,98).

En este caso la diferencia de tiempo de tratamiento sí alcanzó significación estadística ( $p<0.05$ )

## **DISCUSIÓN**

Cuando nos enfrentamos al reto de tratar una enfermedad crónica, la principal preocupación respecto al tratamiento es, no sólo que sea eficaz para el manejo de la dolencia, sino que además lo sea con los menores efectos adversos posibles para el paciente. Desde la introducción de los fármacos antiTNF para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, han sido muchos los datos publicados en distintos ensayos clínicos, estudios observacionales y estudios de cohortes que evalúan su eficacia en la EC, habiendo quedado demostrado que el empleo de fármacos antiTNF es efectivo en los pacientes refractarios o dependientes de esteroides, siendo capaz de disminuir las tasas de hospitalización en los pacientes con EC y la necesidad de cirugía. Parece también que la introducción precoz de los antiTNF en el tratamiento de la EC es capaz de modificar el curso natural de la enfermedad, proporcionando curación mucosa y disminuyendo así la tasa de complicaciones futuras: hospitalizaciones y necesidad de cirugía (120). Es también ampliamente aceptado que la combinación de fármacos IS y antiTNF es superior a cualquiera de las dos estrategias por separado para la inducción a la remisión (170). Sin embargo el momento de introducción de los antiTNF, el tiempo durante el que resulta beneficiosa la terapia combinada y el momento de retirada del tratamiento continúan siendo cuestiones sin una sola respuesta, siendo en el momento actual la individualización de cada caso la práctica más extendida para tratar a este tipo de pacientes.

En este trabajo hemos recogido la experiencia con el tratamiento antiTNF en una unidad de EII de referencia de un centro terciario con el fin de poder sacar conclusiones aplicables a nuestra población a la hora de prescribir un tratamiento antiTNF.

En nuestro centro la elección del tipo de tratamiento biológico que sigue cada paciente (desde la introducción de ADA en 2008) se lleva a cabo en la mayoría de las ocasiones de acuerdo a las preferencias de éste en cuanto a la vía de administración, por lo que las diferencias de ambas cohortes de tratamiento son debidas al azar, sin tener el facultativo influencia significativa sobre ellas.



Antes de comparar nuestros resultados con los obtenidos en los estudios pivotaes con el uso de antiTNF creemos conveniente señalar que la comparación de datos de eficacia y seguridad de un estudio de práctica clínica real con la obtenida en un ensayo clínico con el mismo end-point en raras ocasiones arroja datos similares; debido en primer lugar a la diferencia de la muestra estudiada en cada uno de los casos, siendo en los ensayos clínico pacientes que han superado restrictivos criterios de selección y en la práctica clínica real pacientes que en su gran mayoría incumplirían dichos criterios. Por otro lado la evaluación de la respuesta en uno y otro caso también es distinta, considerándose no respondedor y excluyéndose de los estudios de manera precoz pacientes que en nuestra práctica clínica se hubieran seguido tratando. Una vez hecha esta salvedad intentaremos comparar los datos de nuestra muestra con dichos estudios.

Para la evaluación de la respuesta la dividimos en cuatro categorías, aquellos que presentaron respuesta completa y mantenida, los que presentaron respuesta parcial, en los que se observó pérdida de respuesta y aquellos que fueron no respondedores primarios. Obtuvimos respuesta completa (libre de esteroides) en un 44,36% del total de tratamientos y de un 44,7% en los pacientes naïve a antiTNF. Es decir, al final del seguimiento mantenían respuesta completa un 44,36% de los pacientes, cifra similar a la presentada en la literatura en los grandes estudios pivotaes CLASSIC-II (44% de remisión en la semana 56) y ACCENT-I (171) 39% de respuesta en la semana 52 en los pacientes que recibieron IFX a dosis de 5mg/kg cada 8 semanas) (217) estudios que evaluaron respectivamente la eficacia del tratamiento con IFX y ADA a un año en pacientes con EC. Si desglosamos por el tipo de tratamiento los pacientes naïve a IFX tuvieron respuesta completa en un 50% de los casos cifra ligeramente superior a la mostrada en los ensayos clínicos referidos y un 36,58% de los que estaban con ADA mantuvieron respuesta al final del seguimiento, algo por debajo de lo obtenido en el total de nuestra muestra y el ACCENT-II. En el estudio CHARM (248) los datos obtenidos en la semana 56 con el tratamiento con ADA bisemanal son mayores que los mostrados en el estudio CLASSIC y los obtenidos en nuestra serie con un 51% de pacientes en remisión

clínica. Este aumento podría estar justificado por la diferencia entre el periodo de seguimiento de ambas cohortes.

En un estudio publicado en 2011 de práctica clínica real (215) las tasas de respuesta a fin de seguimiento fueron de 65,9% a los 24 meses, cifra superior a la que hemos obtenido en nuestro estudio, si bien es importante remarcar que en nuestro trabajo el seguimiento ha sido a más de 10 años. Otro estudio de práctica clínica real publicado en 2012 por Michael B. Sprakes et al (249) presenta datos similares a los obtenidos en nuestra muestra con un 54,3% de pacientes con respuesta sostenida a los 33,5 meses de seguimiento. Esta tendencia a presentar menores cifras de respuesta clínica sostenida con el paso del tiempo, parece en consonancia con los datos por todos conocidos sobre la pérdida de respuesta al tratamiento antiTNF, cifrada hasta en un 10% anual o incluso en un 50% a los 20 meses en series menos optimistas (250, 251).

La cifra de no respondedores primarios obtenida en nuestra muestra fue de un 19,92% del total de tratamientos y de un 18% respecto al primer tratamiento. En el estudio CLASSIC-I (172) un 22% de pacientes que han recibido tratamiento activo con ADA no muestran respuesta en la semana 4. En nuestra serie un 14,63% de los pacientes que habían recibido ADA como primer antiTNF no mostraron respuesta al tratamiento; es importante recordar que en nuestro trabajo la ausencia de respuesta se definió en la mayoría de los casos pasada la semana 4. Si hacemos la misma comparación con el estudio ACCENT- I, vemos que se consideraron no respondedores a un 42% de los pacientes, sin embargo dado que en dicho estudio se otorgó estatus de no respondedor en la semana 2 y en nuestro trabajo no se consideró tal en ningún caso previo a la finalización de la inducción, no consideramos estos datos comparables. Más comparable con nuestra serie consideramos los datos del estudio de F. Zorzi del 2011 en el que se observaron un 25% de pacientes no respondedores primarios a IFX en la semana 6, cifra similar al 20,16% que hemos obtenido en nuestro trabajo. En el estudio de práctica clínica real presentado por Michael B. Sprakes la cifra de pacientes no respondedores fue de 13,4% (incluyendo aquellos no respondedores por RI) algo inferior a la obtenida

en nuestra serie. Es importante señalar que más de la mitad de los pacientes que no presentaron respuesta al primer tratamiento tampoco lo hicieron con el segundo.

Hasta hace pocos meses el antiTNF ocupaba en solitario el lugar más alto de la escalera terapéutica en la EC, por lo que el uso de un segundo antiTNF tras la pérdida de repuesta del primero o el fracaso del mismo constituye una estrategia ampliamente aceptada, sustentada en diversos trabajos, en los que afirma que el segundo tratamiento consigue el rescate de una elevada proporción de pacientes (252, 253). En nuestro trabajo los datos de respuesta obtenidos con el segundo antiTNF han sido similares a los presentados en un reciente metaanálisis de 2015 (254) en el que se muestran respuesta en un 63% de los pacientes con enfermedad de Crohn, frente a un 64% de pacientes en nuestro centro que mostraron respuesta (completa+parcial). Cuando la indicación de tratamiento fue por fracaso al previo (pérdida o no respondedor primario), obtuvimos un 66,67% de respuesta total en nuestros pacientes, similar al 75% (fracaso secundario o primario) mostrado en este meta-análisis. En nuestros pacientes, cuando la indicación de segundo tratamiento fue por intolerancia (RAM/RI) al tratamiento previo, la respuesta global obtenida fue de un 81,25% claramente superior a la mostrada en el caso de fracaso al tratamiento previo, igual que se apunta en dicho metaanálisis.

Otra de las grandes cuestiones a la hora de iniciar y mantener un tratamiento biológico a largo plazo es el beneficio de hacerlo de manera combinada con IS. Tras la publicación del estudio SONIC (170) parecía claro el beneficio de la doble terapia en el tratamiento a largo plazo con IFX, sin embargo en los últimos años este dogma está siendo cada vez más cuestionado tras la aparición de estudios que no defienden la continuidad del tratamiento combinado a largo plazo. Además la generalización en el uso de ADA ha cuestionado aún más la necesidad de doble inmunosupresión. En nuestro trabajo la doble terapia supuso un aumento de posibilidades de mostrar respuesta completa y parcial, sin que se mostrara decisivo en los sujetos que no presentaron respuesta o en aquellos que la perdieron. Divididos los pacientes en función de si era su primer o su segundo tratamiento biológico, sólo en el primer tratamiento se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa con el uso de la

doble terapia, observándose mayoría de respuesta completa con el segundo tratamiento también en forma combinada, pero sin alcanzar significación estadística. Teniendo en cuenta que la inmunogenicidad de este tipo de moléculas parece uno de los puntos clave en la pérdida de respuesta al tratamiento (204), el empleo creciente en la práctica clínica habitual y en los ensayos clínicos de determinación de niveles de fármaco y de anticuerpos antifármaco, permita en los próximos años el desarrollo de modelos que respondan por fin a la utilidad real de la terapia combinada, así como al tiempo durante el que ésta resulta beneficiosa, siendo hasta ese momento, tal como ha sucedido en nuestro trabajo, la experiencia acumulada la que dicta la necesidad no de doble terapia y el tiempo durante el cuál se mantiene (251).

Tanto el IFX como el ADA se emplean el tratamiento de la EC de forma habitual, asumiéndose igual eficacia para la mayoría de las indicaciones; sin embargo no existen estudios que comparen ambos fármacos. En nuestro trabajo hemos llevado a cabo una comparación interna entre la eficacia de ambos tratamientos. Antes de discutir estos resultados, es justo recordar que la ausencia de significación estadística observada puede estar justificada por el reducido número de pacientes que quedaron en cada brazo tras la subdivisión de nuestra muestra. En el caso del primer tratamiento antiTNF ambas ramas de pacientes tenían un 70% de doble terapia, habiéndose observado respuesta completa en el 50% de aquellos que recibieron IFX y en un 36,6% de los que recibieron ADA, sin que se llegara a alcanzar significación estadística. Sí alcanzó significación estadística la pérdida de respuesta con ambos tratamientos (IFX 12,9% ADA 24,39%) que fue casi del doble para los pacientes con ADA. En la respuesta a largo plazo de ambos tipos de fármacos no se obtuvieron diferencias por el hecho de estar recibiendo tratamiento combinado. No nos detendremos en la discusión de la eficacia de uno y otro fármaco según la indicación ya que tal como hemos visto en los resultados las indicaciones de ADA e IFX no difirieron significativamente, de modo que la diferencia de eficacia observada en nuestra serie a favor de IFX no guarda relación con el tipo de enfermedad en la que se emplea.

Es importante aclarar que los pacientes que llegaron a un segundo tratamiento lo hicieron por fracaso al previo (no respuesta primaria o pérdida de respuesta) o por efecto adverso con el previo (RAM o RI). Aquellos que lo recibieron como RQ no se han considerado como fracaso al tratamiento previo dado que no en todos los pacientes se puede considerar la cirugía como fracaso del tratamiento médico. Los que lo recibieron por ME tampoco se consideran fracaso al previo, al menos en lo que al control intestinal de la misma se refiere. Por último existe un grupo de pacientes en los que el gap de tiempo entre el primer biológico y el segundo es suficientemente largo (al menos un año) como para considerar la indicación del segundo “de novo”.

Con el segundo tratamiento nuevamente el 68% de los pacientes que obtuvieron respuesta completa lo hicieron bajo tratamiento combinado, aunque de nuevo el hecho de recibir doble terapia no obtuvo significación estadística. EN la segunda línea el empleo de ADA supuso un 70,5% de los tratamientos, diferencia explicable por su incorporación más tardía al tratamiento de la EC y al largo seguimiento en el tiempo que representa esta cohorte así como por la presencia de reacciones infusionales a IFX que condicionaron su cambio. Las tasas de respuesta completa al segundo tratamiento fueron superiores en el caso de IFX, si bien es cierto que este dato tampoco alcanzó significación estadística. Curiosamente pese a que obtuvo mejores tasas de respuesta completa el tiempo total que se mantuvo el tratamiento con IFX ha sido menor que el que se ha mantenido el tratamiento con ADA ( $p<0,05$ ), lo que podría justificarse por una mayor pérdida de respuesta en los pacientes que recibieron IFX frente a los que recibieron ADA y por la presencia de RI o RAM que supusieron la suspensión del tratamiento.

Por lo tanto con los datos obtenidos en nuestro trabajo, no tenemos solidez suficiente para considerar un antiTNF superior al otro en cuanto a su respuesta.

El lugar que ocupa la cirugía en el tratamiento de nuestros pacientes ha experimentado grandes cambios a lo largo del tiempo. Pasando de ocupar un papel

central en los pacientes sin respuesta a esteroides, se fue relegando a la cola de las opciones de tratamiento tras el descubrimiento de los IS convencionales y, sobre todo, de los fármacos antiTNF, los que, como hemos dicho en múltiples ocasiones a lo largo del trabajo, disminuyen la necesidad de cirugías. Esta disminución en la necesidad y empleo de la cirugía también se ha observado en nuestros pacientes, del 55,8% de los pacientes que habían requerido alguna intervención quirúrgica previa al inicio del fármaco biológico, disminuyendo a un 18,93% en los pacientes que recibieron el primer tratamiento antiTNF. Este dramático descenso en las tasas de cirugía es también consecuencia no sólo del empleo en sí del biológico, sino de su empleo en enfermedades menos evolucionadas (255) y en el escenario postquirúrgico en aquellos pacientes con mayor riesgo de recurrencia postquirúrgica (256). De hecho, sólo en tres pacientes que recibieron el primer antiTNF fue precisa una segunda cirugía y no lo fue en ninguno de los que recibió el segundo. En el escenario de la RQ, sólo tres pacientes a los que se les prescribió biológico por este motivo fueron re intervenidos a lo largo del primer tratamiento y uno a lo largo del segundo, siendo el 50% de ellos fumadores. Llama la atención la importante proporción de pacientes en nuestra cohorte a los que se les prescribió antiTNF como profilaxis de la recurrencia postquirúrgica aún antes de los trabajos recientemente publicados en este sentido. La explicación a este hecho pensamos que se justifica por dos motivos, en primer lugar nuestro centro se trata de un centro de referencia para el tratamiento de la EC, por lo que la población pudiera estar sesgada con mayor número de pacientes graves y con factores de riesgo de mal pronóstico, que haya conllevado a tratamiento intensivo empírico en más ocasiones; si bien el número de pacientes tratados de forma empírica no es representativo en nuestra muestra. Por otro lado la monitorización de la recurrencia endoscópica y el tratamiento de acuerdo a esta es la práctica más empleada en nuestro centro, lo que se ha podido acompañar con escalada terapéutica en más ocasiones acorde con los hallazgos endoscópicos (257). En nuestra experiencia el tratamiento con antiTNF en el escenario de la recurrencia postquirúrgica ha mostrado buenos resultados, acordes a los que empiezan a publicarse (256).

El empleo del tabaco es otro de los factores clásicamente asociados con la necesidad de cirugía y fracaso al tratamiento biológico. Entre nuestros pacientes el 43% de los que precisaron cirugía con el primer biológico eran fumadores activos, similar a la probabilidad de recaída mostrada en diferentes estudios (258). Además aquellos pacientes que presentaban tabaquismo activo tuvieron un tiempo hasta la cirugía significativamente menor que los que no lo presentaban.

Se ha mostrado como un factor de riesgo para la necesidad de cirugía el tiempo de evolución de la enfermedad, precisando de más intervenciones aquellos pacientes con mayor evolución de la enfermedad, hecho ampliamente corroborado en la literatura (259) Además debemos recordar que se trata de una serie con un tiempo de seguimiento muy amplio, en la que el manejo de los pacientes ha cambiado según ha ido avanzando el conocimiento de esta enfermedad, por lo que en los pacientes con diagnóstico más antiguo probablemente la terapia biológica se haya iniciado con menos precocidad que en los pacientes de reciente diagnóstico, lo que en la actualidad es conocido que se asocia con peor evolución a largo plazo de la enfermedad (260) (261).

Para la evaluación de la seguridad nos fijamos en las reacciones adversas, reacciones infusionales, las infecciones y los tumores registrados en nuestros pacientes.

En nuestra serie se han registrado un total de 33 infecciones graves en los 267 tratamientos administrados (12,35%) ninguna de ellas con resultado fatal. Esta cifra es casi el doble de la mostrada en el registro TREAT (224), donde sólo un 6.5% de los pacientes que recibían antiTNF mostraron una infección seria, diferencias probablemente debidas al periodo de seguimiento de ambos estudio (5 años en el caso del TREAT frente a 15 años en nuestro estudio). Sólo se ha registrado un caso de reactivación de TBC y ninguno de reactivación de VHB, cifras muy bajas en una población con un periodo de seguimiento tan amplio. Sin duda la creciente concienciación entre los especialistas en EII sobre la necesidad de comprobar el estatus de la infección por TBC en nuestros pacientes de forma periódica explica tan

buenos resultados (225, 226, 262). Es importante aclarar que ninguna de las infecciones registradas fue fúngica, lo que está en consonancia con los datos disponibles, resultando esta complicación un hecho extremadamente raro con el tratamiento antiTNF (263).

Al igual que en el registro TREAT el hecho de recibir doble terapia no mostró relación estadísticamente significativa con la posibilidad de infección, como tampoco se han encontrado diferencias entre el tratamiento con IFX o ADA en el número de infecciones ni en el tipo de las mismas. Sin embargo es importante reconocer en este punto una importante limitación en nuestro estudio, dado que por falta de datos veraces, no se ha podido analizar la relación de estos datos con la terapia esteroidea activa. Otra limitación del estudio, es el hecho de que se han incluido en el mismo grupo pacientes con distintas gravedad de la EC, lo que puede influir en el estado de inmunosupresión de los individuos.

En otro dato importante a la hora de evaluar la seguridad de un tratamiento es el número de eventos adversos que se tienen con el mismo. En nuestra cohorte sólo un 12,13% de los pacientes presentaron RAM (excluyendo las RI a IFX), siendo éstas más frecuentes bajo tratamiento con ADA que con IFX. La comparación de nuestros datos con los datos publicados en cuanto a la incidencia de efectos adversos resulta compleja ya que en nuestra serie por el carácter retrospectivo de la misma, la fatiga y el dolor abdominal no se han considerado como tales por la dificultad en una recogida de datos retrospectiva de separar ambos parámetros de la actividad de la enfermedad. Excluyendo estos dos puntos, se podría considerar la incidencia de RAM similar a la expresada en la literatura (264, 265).

Entre nuestros pacientes los antiTNF mostraron menos RAM que los inmunosupresores (42,85% Vs 23,13%) y la retirada por causa de éstas también fue menor. Así pues en nuestra experiencia los antiTNF se han mostrado como un tratamiento seguro, presentando mejor tolerancia a largo plazo que los IS.



Probablemente uno de los aspectos en la evaluación de la seguridad a largo plazo de los antiTNF que más preocupa en los últimos años es su potencial asociación con el desarrollo de tumores tanto sólidos como hematológicos. En el caso de los pacientes con EC en la mayoría de los casos la preocupación va sumada a la aceptación generalizada del exceso de riesgo para el desarrollo de tumores hematológicos y cutáneos no melanocíticos que supone el uso de tiopurinas (149, 266, 267) que frecuentemente reciben de manera conjunta al menos durante periodos de tiempo. Es pues difícil de separar en muchas ocasiones el riesgo individual asociado a la terapia antiTNF, del inherente a la patología autoinmune, la inflamación y el cotratamiento; siendo tanto la autoinmunidad como la inflamación crónica dos factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de desórdenes linfoproliferativos (268). No debemos olvidar en el caso de la EC la alta prevalencia de fumadores o ex fumadores existente, sumándose otro factor de riesgo para la carcinogénesis establecido. Debido a la complejidad para determinar el riesgo atribuible al tratamiento, en nuestro caso, el carácter retrospectivo del estudio sólo nos ha permitido obtener el RR de los pacientes con historia de antiTNF con o sin IS comparados con aquellos con pacientes con tumores sin antiTNF, habiéndose mostrado dicho tratamiento con un incremento de riesgo frente a los no expuestos; sin embargo al excluir de los casos aquellos que tuvieron neoplasias y que habían tenido IS, dejando sólo a los que tuvieron antiTNF frente a los no expuestos, cualquiera que fuera el tratamiento recibido, dicho incremento de riesgo no se observó. Las limitaciones metodológicas no nos permiten aseverar que el tratamiento combinado se asocia de forma definitiva con aumento de riesgo, sin embargo sí parece que en nuestra serie, la monoterapia con biológicos no ha aumentado significativamente las posibilidades de tener un tumor, tal como parecen apuntar diversos trabajos publicados en estudios de otras patologías autoinmunes con más experiencia de uso de biológicos, en los que no se apunta un incremento de riesgo con los antiTNF (228, 269, 270). Sin embargo la relación de los antiTNF con los tumores extra intestinales, aún debe ser del todo esclarecida.

Tal como hemos comentado a lo largo de la discusión la principal limitación de este trabajo es el carácter retrospectivo del mismo, con la inherente pérdida de

información que puede haber en este tipo de trabajos. La principal muestra de esto, y que no ha podido ser analizada, es la pérdida de un factor tan importante hoy día para valorar la eficacia del tratamiento como es la calidad de vida de los pacientes. Pese a esto, la visión retrospectiva de más de 10 años de práctica clínica habitual de un centro de referencia en el tratamiento de la EII nos parece un trabajo de gran relevancia permitiendo comparar la experiencia acumulada en la literatura con los resultados en práctica clínica real, en el que se observa como en ocasiones, la práctica diaria avanza por caminos paralelos a las indicaciones establecidas de tratamiento ante la necesidad de dar respuesta a los problemas reales e inmediatos de los pacientes. Probablemente en nuestro trabajo el ejemplo más claro sea la utilización de antiTNF en el escenario de la RQ aún antes de su aprobación formal para esta indicación.

En resumen, en nuestra experiencia el empleo de antiTNF en la EC se ha mostrado seguro y eficaz en todos los escenarios clínicos, habiendo constituido un cambio en el paradigma de esta enfermedad.

## **CONCLUSIONES**

1. En nuestros pacientes el empleo de antiTNF es una herramienta eficaz para el tratamiento de EC en todas sus indicaciones, independientemente de su administración conjunta con IS a largo plazo.
2. La intensificación del tratamiento es una estrategia eficaz para prolongar la supervivencia del fármaco.
3. En nuestros pacientes el tratamiento antiTNF se ha mostrado un tratamiento seguro a largo plazo.
4. Consideramos importante, para el mantenimiento de la seguridad a lo largo del tratamiento, la realización de los procedimientos preventivos descritos en las guías de práctica clínica.
5. En nuestra experiencia el uso concomitante de tratamientos IS no ha afectado la seguridad del tratamiento de forma significativa.
6. En nuestra serie el tabaquismo se ha mostrado como factor de riesgo para precisar cirugía.
7. En nuestra experiencia el hecho de presentar enfermedad luminal se ha asociado con mejores tasas de respuesta a tratamiento.
8. En nuestros pacientes el tratamiento combinado se ha asociado a mayores probabilidades de presentar respuesta completa.
9. Los antiTNF han demostrado disminuir la necesidad de cirugía en comparación con los mismos pacientes tratados de modo exclusivo con IS.

10. A lo largo del tratamiento antiTNF un elevado número de pacientes requieren un cambio de antiTNF.

11. En nuestra experiencia el tratamiento con un segundo antiTNF es eficaz en una elevada proporción de pacientes.

12. En nuestra experiencia el tratamiento con IFX ha mostrado resultados ligeramente superiores al tratamiento con ADA, con mayor respuesta en primera línea y menor pérdida de respuesta. Sin embargo creemos son necesarios más estudios comparativos entre ambos fármacos para poder tomar en consideración estos resultados.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Martland GT, Shepherd NA. Indeterminate colitis: definition, diagnosis, implications and a plea for nosological sanity. *Histopathology*. 2007;50(1):83-96.
2. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N, et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2006;41(9):1037-43.
3. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133(2):412-22.
4. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. *Jama*. 1984;251(1):73-9.
5. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. 2001;93(1):9-20.
6. Saro Gismera C, Lacort Fernandez M, Arguelles Fernandez G, Anton Magarzo J, Garcia Lopez R, Navascues CA, et al. [Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Gijon, Asturias, Spain]. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2000;23(7):322-7.
7. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*. 1988;29(7):990-6.
8. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *American journal of human genetics*. 2002;70(4):845-57.

9. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369(9573):1627-40.
10. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448(7152):427-34.
11. Feller M, Huwiler K, Stephan R, Altpeter E, Shang A, Furrer H, et al. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2007;7(9):607-13.
12. Nomura T, Ohkusa T, Okayasu I, Yoshida T, Sakamoto M, Hayashi H, et al. Mucosa-associated bacteria in ulcerative colitis before and after antibiotic combination therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;21(8):1017-27.
13. Ohkusa T, Nomura T, Terai T, Miwa H, Kobayashi O, Hojo M, et al. Effectiveness of antibiotic combination therapy in patients with active ulcerative colitis: a randomized, controlled pilot trial with long-term follow-up. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2005;40(11):1334-42.
14. Gionchetti P, Rizzello F, Lammers KM, Morselli C, Sollazzi L, Davies S, et al. Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2006;12(21):3306-13.
15. Loftus EV, Jr., Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology*. 1998;114(6):1161-8.
16. Bjornsson S, Johannsson JH, Oddsson E. Inflammatory bowel disease in Iceland, 1980-89. A retrospective nationwide epidemiologic study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1998;33(1):71-7.
17. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.



18. Loftus EV, Jr., Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(1):51-60.
19. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690-7.
20. Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *Journal of digestive diseases*. 2010;11(3):134-47.
21. Brullet E, Bonfill X, Urrutia G, Ruiz Ochoa V, Cueto M, Clofent J, et al. [Epidemiological study on the incidence of inflammatory bowel disease in 4 Spanish areas. Spanish Group on the Epidemiological Study of Inflammatory Bowel Disease]. *Medicina clinica*. 1998;110(17):651-6.
22. Binder V, Orholm M. Familial occurrence and inheritance studies in inflammatory bowel disease. *The Netherlands journal of medicine*. 1996;48(2):53-6.
23. Colombel JF, Grandbastien B, Gower-Rousseau C, Plegat S, Evrard JP, Dupas JL, et al. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. *Gastroenterology*. 1996;111(3):604-7.
24. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology*. 1996;111(3):597-603.
25. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugier L, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*. 1996;379(6568):821-3.
26. Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K, et al. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for

susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nature genetics*. 1996;14(2):199-202.

27. Newman B, Siminovitch KA. Recent advances in the genetics of inflammatory bowel disease. *Current opinion in gastroenterology*. 2005;21(4):401-7.

28. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJ, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122(4):867-74.

29. Annese V, Latiano A, Andriulli A. Genetics of inflammatory bowel disease: the beginning of the end or the end of the beginning? *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2003;35(6):442-9.

30. Noble CL, Nimmo ER, Drummond H, Ho GT, Tenesa A, Smith L, et al. The contribution of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus to disease susceptibility and severity in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;129(6):1854-64.

31. Farrell RJ, Murphy A, Long A, Donnelly S, Chirikuri A, O'Toole D, et al. High multidrug resistance (P-glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients who fail medical therapy. *Gastroenterology*. 2000;118(2):279-88.

32. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nature reviews Immunology*. 2003;3(7):521-33.

33. Wirtz S, Becker C, Blumberg R, Galle PR, Neurath MF. Treatment of T cell-dependent experimental colitis in SCID mice by local administration of an adenovirus expressing IL-18 antisense mRNA. *Journal of immunology*. 2002;168(1):411-20.

34. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 1989;34(12):1841-54.

35. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2000;12(8):855-62.

36. Richardson CE, Morgan JM, Jasani B, Green JT, Rhodes J, Williams GT, et al. Effect of smoking and transdermal nicotine on colonic nicotinic acetylcholine receptors in ulcerative colitis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2003;96(1):57-65.
37. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1988;23(9):1147-52.
38. Tobin MV, Logan RF, Langman MJ, McConnell RB, Gilmore IT. Cigarette smoking and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1987;93(2):316-21.
39. Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and Crohn's disease. *British medical journal*. 1984;289(6450):954-6.
40. Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Jarnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut*. 1988;29(3):352-7.
41. Fich A, Eliakim R, Sperber AD, Carel RS, Rachmilewitz D. The association between smoking and inflammatory bowel disease among israeli jewish patients. *Inflammatory bowel diseases*. 1997;3(1):6-9.
42. Reif S, Klein I, Arber N, Gilat T. Lack of association between smoking and inflammatory bowel disease in Jewish patients in Israel. *Gastroenterology*. 1995;108(6):1683-7.
43. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology*. 2001;120(5):1093-9.
44. Gilat T, Hachohen D, Lilos P, Langman MJ. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1987;22(8):1009-24.
45. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1994;106(5):1251-3.

46. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;124(1):40-6.
47. Radford-Smith GL. What is the importance of appendectomy in the natural history of IBD? *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14 Suppl 2:S72-4.
48. Tanner AR, Raghunath AS. Colonic inflammation and nonsteroidal anti-inflammatory drug administration. An assessment of the frequency of the problem. *Digestion*. 1988;41(2):116-20.
49. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(10):1035-43.
50. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995;37(5):668-73.
51. Lesko SM, Kaufman DW, Rosenberg L, Helmrich SP, Miller DR, Stolley PD, et al. Evidence for an increased risk of Crohn's disease in oral contraceptive users. *Gastroenterology*. 1985;89(5):1046-9.
52. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *American journal of epidemiology*. 1994;140(3):268-78.
53. Katschinski B, Fingerle D, Scherbaum B, Goebell H. Oral contraceptive use and cigarette smoking in Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. 1993;38(9):1596-600.
54. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Gendre JP. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gut*. 1999;45(2):218-22.

55. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Hudson M, Dhillon AP, Pounder RE. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. 1991;36(8):1147-50.
56. Guarner F. [The intestinal microbiota and inflammatory bowel disease]. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2011;34(3):147-54.
57. Graham DY, Markesich DC, Yoshimura HH. Mycobacteria and inflammatory bowel disease. Results of culture. *Gastroenterology*. 1987;92(2):436-42.
58. Ryan P, Aarons S, Bennett MW, Lee G, O'Sullivan GC, O'Connell J, et al. Mycobacterium paratuberculosis detected by nested PCR in intestinal granulomas isolated by LCM in cases of Crohn's disease. *Methods in molecular biology*. 2002;193:205-11.
59. Bull TJ, McMinn EJ, Sidi-Boumedine K, Skull A, Durkin D, Neild P, et al. Detection and verification of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in fresh ileocolonic mucosal biopsy specimens from individuals with and without Crohn's disease. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(7):2915-23.
60. Borgaonkar M, MacIntosh D, Fardy J, Simms L. Anti-tuberculous therapy for maintaining remission of Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):CD000299.
61. Jones P, Fine P, Piracha S. Crohn's disease and measles. *Lancet*. 1997;349(9050):473.
62. Ekbom A, Wakefield AJ, Zack M, Adami HO. Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. *Lancet*. 1994;344(8921):508-10.
63. Riordan AM, Ruxton CH, Hunter JO. A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. *European journal of clinical nutrition*. 1998;52(4):229-38.
64. Shoda R, Matsueda K, Yamato S, Umeda N. Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and

animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. The American journal of clinical nutrition. 1996;63(5):741-5.

65. Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, et al. Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. European journal of gastroenterology & hepatology. 1998;10(3):243-9.

66. Ardesia M, Ferlazzo G, Fries W. Vitamin D and inflammatory bowel disease. BioMed research international. 2015;2015:470805.

67. Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. Gastroenterology. 2001;120(3):622-35.

68. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. Gut. 2001;49(6):777-82.

69. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, Springhorn J, Heimann T, Janowitz HD, et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. Gut. 1988;29(5):588-92.

70. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006;55(6):749-53.

71. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, Tabibzadeh S, Kirit-Kiriak V, Targan SR, et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. The American journal of gastroenterology. 2000;95(12):3458-62.

72. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. The British journal of surgery. 1976;63(1):1-12.

73. Ebinger M, Leidl R, Thomas S, Von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. Cost of outpatient care in patients with inflammatory bowel disease in a German University Hospital. Journal of gastroenterology and hepatology. 2004;19(2):192-9.

74. Werlin SL, Grand RJ. Severe colitis in children and adolescents: diagnosis. Course, and treatment. *Gastroenterology*. 1977;73(4 Pt 1):828-32.
75. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004;53(8):1190-7.
76. Hoffbrand AV, Stewart JS, Booth CC, Mollin DL. Folate deficiency in Crohn's disease: incidence, pathogenesis, and treatment. *Br Med J*. 1968;2(5597):71-5.
77. Taffet SL, Das KM. Sulfasalazine. Adverse effects and desensitization. *Digestive diseases and sciences*. 1983;28(9):833-42.
78. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(1):63-101.
79. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(4):1116-22.
80. Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(11):1424-9.
81. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2005;11(46):7227-36.
82. McGowan JWt, Johnson CA, Lynn A. Treatment of pyoderma gangrenosum with etanercept. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2004;3(4):441-4.
83. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *Journal of clinical gastroenterology*. 1996;23(1):29-34.

84. Broome U, Hauzenberger D, Klominek J. Adhesion molecules in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Hepato-gastroenterology*. 1996;43(11):1109-12.
85. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(1):62-72.
86. Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, Tremaine WJ, Mahoney DW, Zinsmeister AR, Offord KP, et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 1996;110(2):432-40.
87. Burgmann T, Clara I, Graff L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(5):614-20.
88. Leighton JA, Shen B, Baron TH, Adler DG, Davila R, Egan JV, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;63(4):558-65.
89. Pera A, Bellando P, Caldera D, Ponti V, Astegiano M, Barletti C, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology*. 1987;92(1):181-5.
90. Lux G, Fruhmorgen P, Phillip J, Zeus J. Diagnosis of inflammatory diseases of the colon: comparative endoscopic and roentgenological examinations. *Endoscopy*. 1978;10(4):279-84.
91. Waye JD. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal endoscopy*. 1977;23(3):150-4.
92. Haber GB. Role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 1987;32(12 Suppl):16S-25S.



93. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointestinal endoscopy*. 1984;30(3):167-72.
94. Yusoff IF, Ormonde DG, Hoffman NE. Routine colonic mucosal biopsy and ileoscopy increases diagnostic yield in patients undergoing colonoscopy for diarrhea. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17(3):276-80.
95. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(1):7-27.
96. Panes J, Bouzas R, Chaparro M, Garcia-Sanchez V, Gisbert JP, Martinez de Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(2):125-45.
97. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology*. 2008;247(1):64-79.
98. Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, et al. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(6):1240-8; quiz 9.
99. Akobeng AK, Thomas AG. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(3):CD005984.
100. O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2006;20(3):561-73.

101. Grafors JM, Casswall TH. Exclusive enteral nutrition in the treatment of children with Crohn's disease in Sweden: a questionnaire survey. *Acta paediatrica*. 2011;100(7):1018-22.
102. Svartz N. Sulfasalazine: II. Some notes on the discovery and development of salazopyrin. *The American journal of gastroenterology*. 1988;83(5):497-503.
103. Svartz N. Treatment of ulcerative colitis with salazopyrin. *International surgery*. 1968;50(5):421-7.
104. Truelove SC. Ulcerative colitis. Medical management. *Br Med J*. 1971;1(5750):651-3.
105. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984;86(2):249-66.
106. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr., Beckett JM, Best WR, Kern F, Jr., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt 2):847-69.
107. Lichtiger S. Treatment of choice for acute severe steroid-refractory ulcerative colitis is cyclosporine. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(1):141-2.
108. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(1):CD003459.
109. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):CD000545.
110. Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Carrera E, Garcia-Plaza A. Efficacy and safety of thiopurinic immunomodulators (azathioprine and mercaptopurine) in steroid-dependent ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(2):161-6.

111. Sands BE. Immunosuppressive drugs in ulcerative colitis: twisting facts to suit theories? *Gut*. 2006;55(4):437-41.
112. Panes J, Gomollon F, Taxonera C, Hinojosa J, Clofent J, Nos P. Crohn's disease: a review of current treatment with a focus on biologics. *Drugs*. 2007;67(17):2511-37.
113. Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Sandborn WJ, Colombel JF. Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor. *Lancet*. 2008;372(9632):67-81.
114. Tichansky D, Cagir B, Yoo E, Marcus SM, Fry RD. Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. *Diseases of the colon and rectum*. 2000;43(7):911-9.
115. Hwang JM, Varma MG. Surgery for inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2008;14(17):2678-90.
116. Polle SW, Bemelman WA. Surgery insight: minimally invasive surgery for IBD. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2007;4(6):324-35.
117. Gonzalez-Huix F. [Assessment of clinical activity in chronic intestinal inflammatory disease: activity indexes]. *Gastroenterologia y hepatologia*. 1996;19(1):1-9.
118. Irvine EJ. Review article: patients' fears and unmet needs in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20 Suppl 4:54-9.
119. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(4):947-53.
120. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(9):1295-301.
121. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment

for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;63(3):433-42; quiz 64.

122. Korelitz BI, Sommers SC. Response to drug therapy in Crohn's disease: evaluation by rectal biopsy and mucosal cell counts. *Journal of clinical gastroenterology*. 1984;6(2):123-7.

123. Alcala MJ, Casellas F, Fontanet G, Prieto L, Malagelada JR. Shortened questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2004;10(4):383-91.

124. Casellas Jorda F, Lopez Vivancos J. [Evaluation of quality of life in digestive diseases]. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2004;27(2):58-68.

125. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV, Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1147-55.

126. Papi C, Festa V, Leandro G, Moretti A, Tanga M, Koch M, et al. Long-term outcome of Crohn's disease following corticosteroid-induced remission. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(4):814-9.

127. Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, Roussos A, Koilakou S, Petraki K, et al. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(3):375-82.

128. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i16-35.

129. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1954;2(4884):375-8.

130. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on

prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*. 1990;98(4):811-8.

131. Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S, Winston BD, Levine JG, Persson T, et al. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(7):1748-54.

132. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *The New England journal of medicine*. 1998;339(6):370-4.

133. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 1994;331(13):842-5.

134. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *The New England journal of medicine*. 1994;331(13):836-41.

135. Shaffer JA, Williams SE, Turnberg LA, Houston JB, Rowland M. Absorption of prednisolone in patients with Crohn's disease. *Gut*. 1983;24(3):182-6.

136. Rodrigues CA, Nabi EM, Spiliadis C, McIntyre PB, Phongsathorn V, Lennard-Jones JE, et al. Prednisolone absorption in inflammatory bowel disease: correlation with anatomical site and extent. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1987;1(5):391-9.

137. Chouchana L, Narjoz C, Beaune P, Lorient MA, Roblin X. Review article: the benefits of pharmacogenetics for improving thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(1):15-36.

138. Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S, Falck-Ytter YT, Practice AGAIC, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction

and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1459-63.

139. Rhodes J, Bainton D, Beck P, Campbell H. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet*. 1971;2(7737):1273-6.

140. Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, Dawson AM. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet*. 1971;2(7731):944-7.

141. Klein M, Binder HJ, Mitchell M, Aaronson R, Spiro H. Treatment of Crohn's disease with azathioprine: a controlled evaluation. *Gastroenterology*. 1974;66(5):916-22.

142. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 1995;123(2):132-42.

143. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(6):CD000545.

144. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(1):CD000067.

145. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. [Questions and answers on the role of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease]. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2002;25(6):401-15.

146. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut*. 1993;34(8):1081-5.

147. de Boer NK, van Bodegraven AA, Jharap B, de Graaf P, Mulder CJ. Drug Insight: pharmacology and toxicity of thiopurine therapy in patients with IBD. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2007;4(12):686-94.

148. Seiderer J, Zech CJ, Diebold J, Schoenberg SO, Brand S, Tillack C, et al. Nodular regenerative hyperplasia: a reversible entity associated with azathioprine therapy. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2006;18(5):553-5.
149. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-25.
150. Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2010;8(3):268-74.
151. Armstrong RG, West J, Card TR. Risk of cancer in inflammatory bowel disease treated with azathioprine: a UK population-based case-control study. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(7):1604-9.
152. Mason M, Siegel CA. Do inflammatory bowel disease therapies cause cancer? *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(6):1306-21.
153. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio B, Straub RH. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(8):729-35.
154. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *The New England journal of medicine*. 1995;332(5):292-7.
155. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *The New England journal of medicine*. 2000;342(22):1627-32.

156. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(1):3-25.
157. Khan N, Abbas AM, Whang N, Balart LA, Bazzano LA, Kelly TN. Incidence of liver toxicity in inflammatory bowel disease patients treated with methotrexate: a meta-analysis of clinical trials. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(2):359-67.
158. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25(1):3-12.
159. Gecse K, Khanna R, Stoker J, Jenkins JT, Gabe S, Hahnloser D, et al. Fistulizing Crohn's disease: Diagnosis and management. *United European gastroenterology journal*. 2013;1(3):206-13.
160. Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, Moum B, Loftus EV, Jr., Epidemiology, et al. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(9):2001-10.
161. Croft M, Benedict CA, Ware CF. Clinical targeting of the TNF and TNFR superfamilies. *Nature reviews Drug discovery*. 2013;12(2):147-68.
162. Schulzke JD, Bojarski C, Zeissig S, Heller F, Gitter AH, Fromm M. Disrupted barrier function through epithelial cell apoptosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1072:288-99.
163. Zeissig S, Burgel N, Gunzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(1):61-72.
164. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(18):1398-405.



165. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. The New England journal of medicine. 1997;337(15):1029-35.
166. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. 2007;132(1):52-65.
167. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. The New England journal of medicine. 2007;357(3):228-38.
168. Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, Colombel JF, Vermeire S, Mitchev K, et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2010;8(8):688-95 e2.
169. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. The New England journal of medicine. 2007;357(3):239-50.
170. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. The New England journal of medicine. 2010;362(15):1383-95.
171. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet. 2002;359(9317):1541-9.
172. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. 2006;130(2):323-33; quiz 591.

173. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasilias E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117(4):761-9.
174. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2004;350(9):876-85.
175. Olaison G, Smedh K, Sjødahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut*. 1992;33(3):331-5.
176. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):956-63.
177. Vantrappen G, Rutgeerts P. Recurrence of Crohn's lesions in the neoterminal ileum after ileal resection and ileocolonic anastomosis. *Verhandelingen - Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België*. 1990;52(5):373-82; discussion 83-5.
178. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Desmond PV. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: a systematic review. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(4):758-77.
179. Regueiro M. Management and prevention of postoperative Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(10):1583-90.
180. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009;136(2):441-50 e1; quiz 716.
181. Sorrentino D, Paviotti A, Terrosu G, Avellini C, Geraci M, Zarifi D. Low-dose maintenance therapy with infliximab prevents postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice*

journal of the American Gastroenterological Association. 2010;8(7):591-9 e1; quiz e78-9.

182. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johanns J, Blank MA, Chevrier M, et al. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1568-78.

183. Papamichael K, Archavlis E, Lariou C, Mantzaris GJ. Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6(9):924-31.

184. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(11):1731-42.

185. Tursi A, Elisei W, Picchio M, Zampalatta C, Pelecca G, Faggiani R, et al. Comparison of the effectiveness of infliximab and adalimumab in preventing postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: an open-label, pilot study. *Techniques in coloproctology*. 2014;18(11):1041-6.

186. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, De Angelis GL, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;18(4):425-31.

187. Butcher S, Chahel H, Lord JM. Review article: ageing and the neutrophil: no appetite for killing? *Immunology*. 2000;100(4):411-6.

188. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(9):2357-63.

189. Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;17(12):1451-7.
190. Fefferman DS, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Peppercorn MA, Shah SA, et al. Smoking and immunomodulators do not influence the response or duration of response to infliximab in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2004;10(4):346-51.
191. Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens G, Plevy SE, Panes J, Robinson AM, et al. Association of baseline C-reactive protein and prior anti-tumor necrosis factor therapy with need for weekly dosing during maintenance therapy with adalimumab in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Current medical research and opinion*. 2013;29(5):483-93.
192. Martinez-Borra J, Lopez-Larrea C, Gonzalez S, Fuentes D, Dieguez A, Deschamps EM, et al. High serum tumor necrosis factor-alpha levels are associated with lack of response to infliximab in fistulizing Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(9):2350-6.
193. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, et al. A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2002;37(7):818-24.
194. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;129(3):807-18.
195. Taylor KD, Plevy SE, Yang H, Landers CJ, Barry MJ, Rotter JI, et al. ANCA pattern and LTA haplotype relationship to clinical responses to anti-TNF antibody treatment in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2001;120(6):1347-55.

196. Leal RF, Planell N, Kajekar R, Lozano JJ, Ordas I, Dotti I, et al. Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNFalpha therapy. *Gut*. 2015;64(2):233-42.
197. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD, Marano CW, et al. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;30(3):210-26.
198. Moss AC, Kim KJ, Fernandez-Becker N, Cury D, Cheifetz AS. Impact of concomitant immunomodulator use on long-term outcomes in patients receiving scheduled maintenance infliximab. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(5):1413-20.
199. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1861-8.
200. Chaparro M, Panes J, Garcia V, Manosa M, Esteve M, Merino O, et al. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose "escalation" in patients losing response. *Journal of clinical gastroenterology*. 2011;45(2):113-8.
201. Lemann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1054-61.
202. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Kopylov U, Picard O, Fudim E, et al. The immunogenic part of infliximab is the F(ab')<sub>2</sub>, but measuring antibodies to the intact infliximab molecule is more clinically useful. *Gut*. 2011;60(1):41-8.
203. Svenson M, Geborek P, Saxne T, Bendtzen K. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology*. 2007;46(12):1828-34.

204. Steenholdt C, Al-khalaf M, Brynskov J, Bendtzen K, Thomsen OO, Ainsworth MA. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(12):2209-17.
205. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, G DH, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2003;348(7):601-8.
206. Ainsworth MA, Bendtzen K, Brynskov J. Tumor necrosis factor-alpha binding capacity and anti-infliximab antibodies measured by fluid-phase radioimmunoassays as predictors of clinical efficacy of infliximab in Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(4):944-8.
207. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010;59(1):49-54.
208. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(9):1226-31.
209. Atzeni F, Talotta R, Salaffi F, Cassinotti A, Varisco V, Battellino M, et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(7):703-8.
210. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2004;2(7):542-53.
211. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126(2):402-13.

212. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124(4):917-24.
213. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OO, Ainsworth MA. Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(3):310-8.
214. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(1):40-7; quiz 8.
215. Zorzi F, Zuzzi S, Onali S, Calabrese E, Condino G, Petruzzello C, et al. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's disease: a single centre study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(12):1397-407.
216. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA, Jr., Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012;143(2):365-74 e2.
217. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56(9):1232-9.
218. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65 e1-3.
219. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1628-40.

220. Frederiksen MT, Ainsworth MA, Brynskov J, Thomsen OO, Bendtzen K, Steenholdt C. Antibodies against infliximab are associated with de novo development of antibodies to adalimumab and therapeutic failure in infliximab-to-adalimumab switchers with IBD. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(10):1714-21.
221. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(6):1315-24.
222. Kugathasan S, Levy MB, Saeian K, Vasilopoulos S, Kim JP, Prajapati D, et al. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease: risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(6):1408-14.
223. Song YN, Zheng P, Xiao JH, Lu ZJ. Efficacy and safety of adalimumab for the Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of published randomized placebo-controlled trials. *European journal of clinical pharmacology*. 2014;70(8):907-14.
224. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(5):621-30.
225. Carpio D, Jauregui-Amezaga A, de Francisco R, de Castro L, Barreiro-de Acosta M, Mendoza JL, et al. Tuberculosis in Anti-Tumour Necrosis Factor-treated Inflammatory Bowel Disease Patients After the Implementation of Preventive Measures: Compliance With Recommendations and Safety of Retreatment. *Journal of Crohn's & colitis*. 2016;10(10):1186-93.
226. Lopez-San Roman A, Obrador A, Fortun J, Munoz P, Gassull MA, Grupo Espanol de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis U. [Recommendations on



tuberculosis and treatment of inflammatory bowel disease with infliximab. 2006 update]. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2006;29(2):81-4.

227. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2009;3(2):47-91.

228. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(11):1895-904.

229. Beaugerie L. Use of immunosuppressants and biologicals in patients with previous cancer. *Digestive diseases*. 2013;31(2):254-9.

230. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(8):874-81.

231. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(6):644-53.

232. Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, Allison JE, Lewis JD, Velayos F. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010. *Gastroenterology*. 2012;143(2):382-9.

233. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012;143(2):390-9 e1.

234. Thomas CW, Jr., Weinshenker BG, Sandborn WJ. Demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2004;10(1):28-31.
235. Deepak P, Stobaugh DJ, Sherid M, Sifuentes H, Ehrenpreis ED. Neurological events with tumour necrosis factor alpha inhibitors reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(4):388-96.
236. Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, Castera E. Adverse cutaneous reactions induced by TNF-alpha antagonist therapy. *Southern medical journal*. 2009;102(11):1133-40.
237. Hawryluk EB, Linskey KR, Duncan LM, Nazarian RM. Broad range of adverse cutaneous eruptions in patients on TNF-alpha antagonists. *Journal of cutaneous pathology*. 2012;39(5):481-92.
238. Guerra I, Algaba A, Perez-Calle JL, Chaparro M, Marin-Jimenez I, Garcia-Castellanos R, et al. Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: a report of 21 cases. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6(5):518-23.
239. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Duclos B, Louis E, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2010;8(12):1048-55.
240. Torres J, Buche S, Delaporte E, Colombel JF. Skin side effects of inflammatory bowel disease therapy. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(5):1086-98.
241. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis and rheumatism*. 1993;36(12):1681-90.

242. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(11):2383-90.
243. Beigel F, Schnitzler F, Paul Laubender R, Pfennig S, Weidinger M, Goke B, et al. Formation of antinuclear and double-strand DNA antibodies and frequency of lupus-like syndrome in anti-TNF-alpha antibody-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(1):91-8.
244. Aringer M, Smolen JS. The role of tumor necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*. 2008;10(1):202.
245. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine*. 2007;86(4):242-51.
246. De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. The effect of TNFalpha blockade on the antinuclear antibody profile in patients with chronic arthritis: biological and clinical implications. *Lupus*. 2005;14(12):931-7.
247. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):699-710.
248. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kamm MA, Yu AP, Wu EQ, et al. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(5):1170-9.
249. Sprakes MB, Ford AC, Warren L, Greer D, Hamlin J. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6(2):143-53.

250. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(3):760-7.
251. Roblin X, Marotte H, Leclerc M, Del Tedesco E, Phelip JM, Peyrin-Biroulet L, et al. Combination of C-reactive protein, infliximab trough levels, and stable but not transient antibodies to infliximab are associated with loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(7):525-31.
252. C RGM, Chaparro M, Mesonero F, Barreiro-de Acosta M, Castro L, Castro M, et al. Effectiveness of anti-TNFalpha drugs in patients with Crohn's disease who do not achieve remission with their first anti-TNFalpha agent. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2016;48(6):613-9.
253. Fortea-Ormaechea JI, Gonzalez-Lama Y, Casis B, Chaparro M, Lopez Serrano P, Van Domselaar M, et al. Adalimumab is effective in long-term real life clinical practice in both luminal and perianal Crohn's disease. The Madrid experience. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2011;34(7):443-8.
254. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(7):613-23.
255. Ananthakrishnan AN, Binion DG. Editorial: improved efficacy of biological maintenance therapy in "early" compared with "late" Crohn's disease: strike while the iron is hot with anti-TNF agents? *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(7):1583-5.
256. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9976):1406-17.

257. Jones GR, Kennedy NA, Lees CW, Arnott ID, Satsangi J. Systematic review: The use of thiopurines or anti-TNF in post-operative Crohn's disease maintenance--progress and prospects. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(11):1253-65.
258. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Cattan S, Gendre J. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1999;13(11):1403-11.
259. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*. 2010;59(9):1200-6.
260. Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, et al. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(7):949-54.
261. Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcao J, Sousa R, Vaz-Carneiro A. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(10):2098-110.
262. Obrador A, Lopez San Roman A, Munoz P, Fortun J, Gassull MA, Grupo Espanol de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis U. [Consensus guideline on tuberculosis and treatment of inflammatory bowel disease with infliximab. Spanish Working Group on Crohn Disease and Ulcerative Colitis]. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2003;26(1):29-33.
263. Colombel JF, Sandborn WJ, Panaccione R, Robinson AM, Lau W, Li J, et al. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(9):1308-19.

264. Tong Q, Cai Q, de Mooij T, Xu X, Dai S, Qu W, et al. Adverse events of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in ankylosing spondylitis. *PloS one*. 2015;10(3):e0119897.
265. Zhang D, Xiong B, Li X, Xu T, Yu M. Meta-analysis: serious adverse events in Crohn's disease patients treated with TNF-alpha inhibitors. *Hepato-gastroenterology*. 2013;60(126):1333-42.
266. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs*. 2007;67(8):1167-98.
267. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1621-28 e1-5.
268. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(3):692-701.
269. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2011;20(2):119-30.
270. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(7):1136-45.

## **APÉNDICE**

## Índice de CDAI

Días	1	2	3	4	5	6	7	Suma x factor	Subtotal
Número de heces líquidas o muy blandas								X 2	
Dolor abdominal (0=no, 1= leve, 2= moderado, 3= grave)								X 5	
Estado general (0= bueno, 1 =regular, 2= malo, 3= muy malo, 4= terrible)								X 7	
Número de las siguientes manifestaciones clínicas: Artritis /artralgia Iritis/uveítis Eritema nodoso/pioderma/aftas Fisura/fístula/absceso anal Otras fístulas Fiebre > 38,5º								X 20	
Toma de antidiarreicos (0=no, 1=Si)								X 30	
Masa abdominal (0= no, 1= sí)								X 10	
Hematocrito (47% Hcto actual en varones 43% Hcto actual en mujeres)								X 6	
Peso corporal.								X 1	

Enfermedad activa  $\geq 220$

Remisión < 150

Respuesta disminución de  $\geq 100$

Recidiva >150 con un incremento de 100 puntos respecto al basal



## Índice de Harvey-Bradsaw

<b>ESTADO GENERAL (ayer)</b>	
	Muy bueno= 0
	Algo por debajo de lo normal= 1
	Malo= 2
	Muy malo= 3
	Terrible= 4
<b>DOLOR ABDOMINAL (ayer)</b>	
	No=0
	Leve= 1
	Moderado= 2
	Severo= 3
<b>DEPOSICIONES LÍQUIDAS (ayer)</b>	
<b>MASA ABDOMINAL</b>	
	No= 0
	Dudosa= 1
	Definida= 1
	Definida y blanda= 3
<b>COMPLICACIONES</b>	
	NO
	Artralgia
	Uveítis
	Eritema nodoso
	Aftas
	Pioderma gangrenoso
	Fisura anal
	Nueva fístula
	Absceso

Remisión < 5

Actividad leve 5-7

Actividad moderada 8-16

Enfermedad grave > 1

## Criterios de Lennard-Jones

CRITERIOS CLÍNICOS	CRITERIOS RADIOLOGÍCOS		CRITERIOS ENDOSCÓPICOS		CRITERIOS ANATOMOPATOLÓGICOS	
Dolor abdominal	• Cambios mucosos		• En afectación de colon		• Mayores	
Diarrea		Úlceras aftoides, lineales o en espina de rosal		Presencia de aftas		Inflamación transmural
Pérdida de peso		Úlceras longitudinales (imagen en empedrado)		Ulceraciones lineales profundas o serpiginosas		Granulomas no caseificantes
Masa abdominal		Pólipos inflamatorios		Aspecto en empedrado (islotes de mucosa normal entre úlceras)		Agregados linfoides (sin centro germinal)
Fiebre/febrícula		Edema de válvulas convivientes		Estenosis	• Menores	
Enfermedad perianal		Cambios de calibre: estenosis (signo de la cuerda)		Orificios fistulosos		Inflamación de carácter discontinuo
Fístulas		Fístulas		Pseudopólipos y pólipos		Inflamación submucosa con arquitectura epitelial conservada
Manifestaciones extraintestinales		Dilatación		Lesiones segmentarias, de extensión variable y con recto frecuentemente indemne		Retención de moco con inflamación mínima
		Asimetría de las lesiones	• En afectación de íleon			Fisuras
				Aftas, úlceras y/o estenosis		

## SES-CD

VALORES VARIABLE	0	1	2	3
Tamaño de las úlceras	No	Aftas (0,1-0,5cm)	Úlceras grandes (0,5-2cm)	Úlceras muy grandes (>2cm)
Superficie ulcerada	No	< 10%	10-30%	> 30%
Superficie afectada	Segmento sin afectación	< 50%	50-75%	> 75%
Estenosis	No	Simple, permite el paso	Múltiples, permite el paso	No permite el paso

Curación mucosa=0

Actividad leve < 5

Actividad moderada 5-15

Actividad grave > 15

## Indice de Rutgeerts

Puntos	Lesiones en neoileon
i0	Sin lesiones
i1	< 5 aftas
i2	> 5 aftas o lesiones <1cm en la anastomosis o lesiones salteadas de mayor tamaño
i3	Ileitis difusa aftosa en mucosa inflamada
i4	Úlceras, nódulos o estenosis

Recurrencia > 2

Recurrencia grave >= 3